

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**A. CZERNY · F. KRAUS · L. LANGSTEIN · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM**

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN
BERLIN

A. SCHITTENHELM
KIEL

ZWEIUNDVIERZIGSTER BAND

MIT 135 ABBILDUNGEN
IM TEXT UND AUF 2 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1932

ISBN-13:978-3-642-88786-4 e-ISBN-13:978-3-642-90641-1
DOI: 10.1007/978-3-642-90641-1

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1932 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1932

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. LEBERMANN, Dr. F. Über Nierenfunktionsprüfungen	1
II. HARPUDEK, Dr. K. Ergebnisse der experimentellen Balneologie .	100
III. MARK, Privatdozent Dr. R. E. Untersuchungen über die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß. Mit 18 Abbildungen	156
IV. WENDT, Privatdozent Dr. H. Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen	213
V. BENNHOLD, Privatdozent Dr. H. Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Mit 22 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln	273
VI. SERIO, Professor Dr. F. Der gangränöse Lungenabsceß. Mit 7 Abbildungen	376
VII. BÓKAY, Professor Dr. J. v. Unter Mitwirkung der Herren Professor Dr. B. JOHAN, Dr. J. TOMCSIK, Dr. I. LOVREKOVICH, Dr. B. KANYÓ, Dr. F. SZIRMAI, Dr. P. v. KISS. Die Diphtherie seit BRETONNEAU. Erster Teil. Mit 82 Abbildungen	463
VIII. BOROS, Privatdozent Dr. J. v. Die Behandlung der Anämien. Mit 6 Abbildungen	635
IX. GOLDSTEIN, Professor Dr. K. Über Neuroregulation	741
X. LEHNDORFF, Privatdozent Dr. H. und Professor Dr. E. SCHWARZ. Das Drüsenfieber. Erster Teil: Klinik des Drüsenfiebers. Von Privatdozent Dr. H. LEHNDORFF	775
 Namenverzeichnis	 889
Sachverzeichnis	913
Inhalt der Bände 26—42	929

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25.

I. Über Nierenfunktionsprüfungen.

Von

FERDINAND LEBERMANN-Würzburg.

Inhalt.	Seite
Literatur	2
I. Einleitung	10
1. Die Harnbildung	10
2. Allgemeines über Nierenerkrankungen und Nierenfunktionsprüfungen	16
II. Körper eigene Stoffe	19
1. Wasser und feste Stoffe insgesamt	19
a) Die einfache Beobachtung der Diurese	19
b) Der Wasserhaushalt	21
c) Der Wasserversuch	25
d) Modifikationen des Wasserversuches	32
e) Feste Stoffe insgesamt	36
f) Anhang: Albuminurie und Harnfarbe	37
2. Stickstoff	43
a) Die Urämie	45
b) Reststickstoff, Harnstoff in Blut und Urin	47
c) Ureosekretorische Koeffizienten	55
d) Stickstoffbelastungen	56
e) Andere stickstoffhaltige Substanzen	61
a) Kreatin und Kreatinin	61
β) Harnsäure	62
f) Aromatische Stoffe im Blute	64
a) Die Xanthoproteinreaktion	65
β). Die Diazoreaktion	69
γ) Die Indicanreaktion	70
3. Kochsalz	72
a) Theoretisches über den Salzhaushalt	72
b) Klinisches	74
4. Calcium	76
5. Fermente	78
a) Die Diastaseprobe	78
b) Andere Fermentproben	79
6. Andere körpereigene Stoffe	80
7. Die Säuren- und Basenausscheidung	82
a) Theoretisches über den Säuren- und Basenhaushalt	83
b) Die Säuren- und Basenbelastung	86
8. Die Reizmahlzeiten	89
III. Körperfremde Stoffe	89
1. SCHLAYERs Proben	90
2. Die Farbstoffproben	90
a) Phenolsulfonphthalein	91
b) Andere Farbstoffe	92

	Seite
3. Die Pyelographie	94
4. Phlorrhizin	96
5. Natriumthiosulfat	98
6. Hippursäure	98
7. Andere körperfremde Stoffe	98
Schluß	99

Literatur.

- ACHARD et ORNSTEIN: Hypocalcämie bei Nephritiden. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1219 (1930).
- ADLERSBERG u. PERUTZ: Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels der Quaddelprobe. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 868.
- — Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels der Quaddelprobe. I. Mitt. Resorptionsbedingungen der intracutanen Kochsalzquaddel. II. Mitt. Einfluß von lokal auf die Haut applizierten und vom Blut aus wirkenden Stoffen auf die Resorption der intracutanen Kochsalzquaddel. III. Mitt. Über den Einfluß zentral angreifender Pharmaca (Schlafmittel) auf die Resorption der intracutanen Kochsalzquaddel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **151**, 106, 129, 257 (1930). IV. Mitt. Klinische Beiträge. Klin. Wschr. **1930 I**, 1165.
- AKUTSU: Studien über die Albuminurie bei der experimentellen Nephritis und ihre Beeinflussung durch Purinderivate. Mitt. med. Ges. Tokyo **44**, 736 (1930).
- AMBARD: Zur Kenntnis der Nierenschwelle. Arch. Mal. Reins **4**, 48 (1929).
- et SCHMID: Die Wasserausscheidung durch die Niere. Arch. Mal. Reins **4**, 163 (1929).
- ANDREWS, THOMAS and WELKER: Die Albuminurie als Entgiftungsmechanismus. Arch. int. Med. **43**, 139 (1929).
- ASCHNER: Zur Therapie der Fettsucht. Klin. Wschr. **1928 II**, 2242.
- ASCOLI: Untersuchungen über die Funktion der Nierenglomeruli. Policlinico, sez. med., **36**, 149 (1929).
- BAKALTSCHUK: Der Magen als Mitregulator des Säure-Basengleichgewichts. Klin. Wschr. **1928**, 1551.
- BARÁNSKI u. BUSSEL: Über Cutisreaktion mit Wasser. Jb. Kinderheilk. **126**, 307 (1930).
- BAUR: Über die Bedeutung des reduzierten Harnfarbwertes für die Beurteilung der ambulant behandelten Kreislaufschwäche. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 636.
- BAYLISS and FEE: Studien über Wasserdiurese III. Vergleich der Harnausscheidung in nervierten und entnervten Nieren im Herzlungenkreislauf. J. of Physiol. **69**, 135 (1930).
- BEATTIE: Ein Mikroverfahren zur colorimetrischen Bestimmung des Harnstoffs im Blut. Biochemic. J. **22**, 711 (1928).
- BECHER: Untersuchungen über das Zustandekommen der gelblichen Hautfarbe und der blassen Harnfarbe bei schwerer Niereninsuffizienz. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1928**, 637.
- Über den Ort der Entgiftung der Darmfäulnisprodukte. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 541.
- Welche diagnostischen Schlüsse lassen sich aus starken Verschiedenheiten im Ausfall der Indican- und Xanthoproteinprobe ziehen? Eine neue Einteilung der Urämie. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 432.
- Wie können wir das Schicksal einer Nierensklerose frühzeitig aus dem klinischen Befund erkennen? Münch. med. Wschr. **1930 I**, 477.
- BEHRENS: Spricht die Höhe des Blutdrucks kleiner Säugetiere gegen die Annahme eines Filtrationsprozesses in der Niere? Experimentelle Ermittlung des Blutdrucks der weißen Maus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **139**, 154 (1929).
- BELTRAMETTI: Betrachtungen über die Xanthoproteinreaktion bei Nierenleiden und anderen Krankheiten. Riforma med. **1931 I**, 45.
- BENCE: Der Einfluß der extrarenalen Faktoren auf die üblichen Prüfungsmethoden und dessen Berücksichtigung in der Therapie. Karlsbad. ärztl. Vortr. **10**, 254 (1929).
- BERGMARK: Die Wasserausscheidung bei Erkrankungen der Leber. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd. **34**, 317 (1930).

- BEATIA, DUNDAS and COOPER: Einige Beobachtungen mit dem Harnstoffkonzentrationsversuch nach McLEAN und DE WESSELOW. *Indian J. med. Res.* **17**, 77 (1929).
- BIASIOTTI: Über den diagnostischen Wert der Acidität des Urins. *Arch. Farmacol. sper.* **48**, 339 (1930).
- BIEBL: Die pathologische Anatomie der akuten, subakuten, chronischen und latenten Intoxikation durch die Phenol-Indolkörper. *Beitr. path. Anat.* **84**, 257 (1930).
- BITEER: Die Wirkung der Splanchnici auf die Glomerulusdurchblutung der Froschniere. *Amer. J. Physiol.* **91**, 436 (1930).
- BLUM, L.: Azotämie durch Salzangel. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **46**, 78 (1930).
- BOEMINGHAUS: Zur Nephropyelographie und Funktionsprüfung der Nieren mit Uroselectan. *Z. urol. Chir.* **29**, 471 (1930).
- BOETTNER: Der Wasserversuch als Herzfunktionsprüfung. *Klin. Wschr.* **1928**, 1911.
- BRAHN u. BIELSCHOWSKY: Über Änderung des Wassergehaltes des Blutes nach peroralen Wassergaben. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2004.
- BRAIN and KAY: Eine neue Nierenfunktionsprüfung. *Quart. J. Med.* **22**, 203 (1929).
- BROCK u. COHEN: Natronbelastung als Funktionsprüfung der Niere. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 393.
- BRÜHL: Mikroskopische Beobachtungen der Glomerulusfunktion an der durchströmten Froschniere. *Pflügers Arch.* **220**, 380 (1928).
- BRULL: Die Ausscheidung der Phosphate durch die Niere und ihre Regulation. *Arch. internat. Physiol.* **30**, 1 (1928).
- BUINWITSCH: Zu meiner Theorie der Harnbildung. *Schweiz. med. Wschr.* **1929 II**, 837.
- CAPOACCIA: Über den sog. Nierendiabetes nach Phlorrhizinvergiftung. *Boll. Soc. Biol. sper.* **3**, 597 (1928).
- CARUSI: Über die CALVERTSche Probe bei Nierenkrankheiten. *Policlinico, sez. prat.*, **1929 II**, 1499.
- CASSUTO: Colorimetrische Bestimmung des Reststickstoffgehaltes des Blutes (Halbmikromethode), ein sehr einfaches Verfahren. *Presse méd.* **1930 II**, 1155.
- CENTENO: Bestimmung der Durchlässigkeit der Nieren durch die Natriumhyposulfitprobe. *Rev. Soc. Méd. int. y Soc. Fisiol. Buenos Aires* **6**, 15 (1930).
- CHAILLERY-BERT et PEYRE: Die Gesamteiweißstoffe und der Harnstoff im Serum. *Progrès méd.* **1929 I**, 549.
- CHRISTOMONAS: Zur Fraktionierung des Reststickstoffes unter pathologischen Bedingungen. *Biochem. Z.* **221**, 473 (1930).
- CHROMETZKA: Über eine Farbreaktion des Serums bei Urämie, ihre klinische Bewertung und den ihr zugrunde liegenden Chemosmus. *Z. exper. Med.* **67**, 482 (1929).
- CLAUSSEN: Über den Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 102.
- CONWAY: Das Gesetz des Konzentrationsvermögens der Niere. *Zbl. inn. Med.* **1930**, 225.
- CORDERO: Einfluß der Körperhaltung auf die Phenolsulfonphthaleinprobe. *Arch. int. Med.* **41**, 279 (1928).
- CRAWFORD: Harnkreatinin als Niereninsuffizienzprobe. *Lancet* **1930 II**, 1177.
- CZONICZER: Die Rolle der Purinstoffwechseluntersuchung in der Diagnostik der Leberkrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 283 (1929).
- DELL'ACQUA: Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. II. Mitt. Die capillarvenöse Differenz des NaCl-Spiegels im Blute. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1709.
- EIMER: Die Beziehungen des unmerklichen Gewichtsverlustes zu Stoffwechsel und Wasserhaushalt. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1929**, 519, 537.
- EISNER u. KALLNER: Über die Verwendung der Quaddelprobe zur Aufdeckung von Ödemereitschaft. *Klin. Wschr.* **1928**, 1686.
- ELLINGER u. HIRT: Mikroskopische Untersuchungen an lebenden Organen. II. Mitt. Zur Funktion der Froschniere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **145**, 193 (1929).
- ENDERLEN, ZUCKSCHWENDT u. FEUCHT: Über die Folgen der Einleitung des Harns in die Blutbahn. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 30.
- EPSTEIN: Die Unterschiede der Diurese nach peroraler und intravenöser Flüssigkeitszufuhr und ihre Änderung durch Schlafmittel. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **142**, 236 (1929).
- ERBEN: Über den Nachweis von Albumosen im Harn. *Wien. klin. Wschr.* **1930 II**, 1091.
- EUFINGER u. SPIEGLER: Der Einfluß des menstruellen Zyklus auf den Wasserstoffwechsel. *Arch. Gynäk.* **135**, 223 (1928).

- FARKAS: Zur Pathologie der Bluteiweißkörper. *Z. exper. Med.* **63**, 64 (1928).
- FEUILLIÉ: Nephritiden, Nephrosen und Urämosen. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **44**, 1675 (1928).
- FLIEDERBAUM u. PIANKO: Untersuchungen über die Funktionen des Magens bei Herz- und Nierenkrankheiten. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 1076.
- FROMM u. LEIPERT: Eine Vereinfachung der Gefrierpunktsbestimmung für kleine Mengen biologischer Flüssigkeiten. *Biochem. Z.* **206**, 314 (1929).
- GAVRILA, VIOR et RANNEAUTZU: Die Kreatininämie und die Kreatinämie bei gewissen krankhaften Zuständen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 380, 381 (1928).
- GELL: Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin in Blut und Urin bei Nierenkranken. *Bibl. Laeg. (dän.)* **120**, 529 (1928).
- Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin in Blut und Harn bei Nierenkranken. *Z. klin. Med.* **110**, 334 (1929).
- GELERA: Die Diastasämie infolge Retention als funktionelle Probe der Niere. *Fol. med. (Napoli)* **1928**, 630.
- Beitrag zur pathologischen Physiologie in der Klinik der Nephropathien. *Policlinico, sez. med.*, **37**, 63 (1930).
- GERLI: Der Harnstoff im Speichel bei Niereninsuffizienz. *Osp. magg. (Milano)* **18**, 509 (1930).
- GISSEL: Über die Jodausscheidung bei intravenöser Pyelographie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 592.
- GOIFFIN: Die Basenausscheidung im Harn und ihre Deutung. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **18**, 623 (1928).
- GOLDBERGER: Die pH-Werte und titrierbaren Säure-Basenmengen im Harn. *Z. Urol.* **24**, 5 (1930).
- GOLDMANN u. BURNIEWICZ: Klinische Erfahrungen mit der Xanthoproteinreaktion. *Z. klin. Med.* **107**, 716 (1928).
- GOLDRING: Ödem bei Herzfehler. Prognose auf Grund von Diureseversuchen. *Arch. int. Med.* **44**, 465 (1929).
- GORIS et VALLERY-RADOT: Die Phenolsulfonphthaleinprobe zum Studium der Nierenfunktion. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **46**, 357 (1930).
- GOSMAN: Die Nierenfunktion bei Harnstoffbelastung. II. Mitt. Über die Ergebnisse der Speichelharnstoffbelastung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, 108 (1928).
- GOTTLIEB: Die Nierenfunktion der Gichtiker. *Hosp.tid. (dän.)* **1930 I**, 259.
- GOVAERTS et CAMBIER: Die Diurese nach enteraler und parenteraler Einverleibung von Wasser. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, V. s. **10**, 730 (1930).
- GRASSHEIM: Über primäre Oligurie, ihr Wesen und die Ursachen ihrer Entstehung. *Z. klin. Med.* **110**, 469 (1929).
- GUREVIČ u. ČIREJKIN: Über Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichts bei Nierenkrankung durch Alkali-Säurebelastung. *Russk. Klin.* **13**, 187 (1930).
- HÄUSLER: Die Nierenwirkung des Phlorrhizins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **153**, 187 (1930).
- HASE: Über die Veränderungen des Blutes der Nierenkranken. I. Mitt.: Beziehungen einiger Blutbestandteile zur Höhe des Serumkalkes bei Nierenkranken. II. Mitt.: Die Stickstoffverteilung im Blute bei Nierenkranken mit Rücksicht auf die Leberfunktion. *Mitt. med. Ges. Tokyo* **43**, 1002, 1666 (1929).
- HARRISON and HEWITT: Der klinische Wert von ANDREWE'S Diazoreaktion bei Niereninsuffizienz. *Brit. med. J.* **1927**, Nr 3493, 1138.
- HARTWICH: Die gutartigen Albuminurien. *Erg. inn. Med.* **38**, 44 (1930).
- HAYASHI: Die Harnstoffkonzentration im normalen menschlichen Blut, mit besonderer Berücksichtigung der Frage des Harnstoffgehaltes der Erythrocyten. *Jap. med. World* **9**, 253 (1929).
- HECKENBACH: Funktionsuntersuchungen mit der Ausscheidung des Uroselektans. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 684.
- HELLMEYER: Spektrophotometrische Harnfarbmessungen bei Leberschädigung und gesteigerter Hämolyse. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1929**, 485.
- HEITZ et VIOLLE: Die Probe von D'ALDRICH und McCURE bei lokalen Störungen des arteriellen Kreislaufs. *Arch. Mal. Coeur* **21**, 561 (1928).
- HELLER: Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2146.
- u. NATANSON: Körperhaltung und extrarenale Wasserausscheidung. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 873.

- HELLER u. NATANSON: Der Einfluß der aufrechten Körperhaltung auf die extrarenale Wasserausscheidung. *Z. exper. Med.* **65**, 733 (1929).
- HEMMERLING, HÜNERMANN u. PFEFFER: Über Säure-Basenbelastung durch intravenöse Gaben bei Nierenerkrankung. *Z. exper. Med.* **65**, 677 (1929).
- HERMANN u. SAKO: Die Regulierung des Säurebasengleichgewichts bei Sekretionsstörungen des Magens. *Klin. Wschr.* **1927**, 1367.
- HOEBER: Beweis selektiver Sekretion durch die Tubulusepithelien der Niere. *Pflügers Arch.* **224**, 72 (1930).
- HOLBØLL: Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse von Phenolsulfonphthalein und Natriumthiosulfat bei Personen mit gesunder Niere. *Z. klin. Med.* **111**, 117 (1929).
- HOLTEN u. REHBERG: Studien über pathologische Nierenfunktion bei Nierenleiden, besonders Morbus Brightii. *Bibl. Laeg. (dän.)* **121**, 375 (1929).
- HUNT: Die Prüfung der „Variationsbreite“ der Harnstoffkonzentration. *Lancet* **1928 II**, 912.
- HUTH, v. u. SZOLD: Bestimmung der H-Ionenkonzentration bei urologisch-chirurgischen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion. *Z. urol. Chir.* **29**, 229 (1930).
- ILLYÉS, v.: Meine Erfahrungen mit den einzelnen Methoden der Nierenuntersuchung. *Z. urol. Chir.* **31**, 89 (1931).
- IWAMOTO: Über die AMBARDSche Konstante und den McLEANSchen Ureaindex in der Nierenchirurgie. *Tohoku J. exper. Med.* **10**, 248 (1928).
- JACOBI u. LÖFFLER: Untersuchungen über die Mechanik der Harnsekretion an der überlebenden künstlich durchströmten Niere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **136**, 300 (1928).
- JAMES-OLSEN: Über Amyloiddegeneration, ihren Nachweis durch intravenöse Injektion von Kongorotlösung und über die Prognose der Amyloidosis. *Med. Rev.* **46**, 159 (1929).
- JORES: Perspiratio insensibilis. II. Mitt.: Über die Beziehungen zwischen renaler und extrarenaler Wasserausscheidung. *Z. exper. Med.* **74**, 757 (1930).
- JUNKENTZ: Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes unter Einwirkung von Diureticis. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 415.
- KAPLANSKI u. TOLKATSCHESKAJA: Über die Wirkung von Säuren und Alkalien auf den Mineralhaushalt der Gewebe und des Blutes. II. Mitt.: Über die Wirkung der Säuren und Alkalien auf die aktuelle Reaktion der Gewebe und des Blutes. *Z. exper. Med.* **68**, 90 (1928).
- KASTLER: Einfluß des Phlorrhizins auf den anorganischen Stoffwechsel. *J. of biol. Chem.* **76**, 643 (1928).
- KELEMEN: Der Einfluß der extrarenalen Komponente auf die Nierenfunktionsprüfung. *Med. Klin.* **1929**, 1855.
- KING: Der Harnstofftoleranztest, eine Nierenfunktionsprüfungsmethode. *Arch. int. Med.* **42**, 877 (1928).
- KISHI: Experimentalstudien über Indicanbildung. *Tohoku J. exper. Med.* **11**, 504; **12**, 75, 81 (1928).
- KLEEBERG u. SCHLAPP: Über die Auffindung von Urämie erzeugenden Stoffen. *Hoppe-Seylers Z.* **188**, 81 (1930).
- — Einige einfache Blutreaktionen bei Niereninsuffizienz. *Z. klin. Med.* **113**, 243 (1930).
- KLEIN u. NONNENBRUCH: Über das Verhalten der Fermente im Blute von Urämiekranken. (Verhalten des glykolytischen, diastatischen, lipolytischen Ferments). *Z. exper. Med.* **68**, 222 (1929).
- — Über das Verhalten der Erythrocyten des arteriellen Blutes nach enteraler Wasserzufuhr. *Z. klin. Med.* **112**, 568 (1930).
- KLINKE: Nephrose und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **123**, 300 (1929).
- KÖHLER: Der derzeitige Stand der Nierenfunktionsprüfungen. Ein Versuch zur quantitativen Messung der funktionellen Amplitude durch Harnstoffbelastung. *Dtsch. Chir. Z.* **211**, 36 (1928).
- KOFANOV: Beiträge zum Wasserstoffwechsel bei perniziöser Anämie. *Wien. Arch. inn. Med.* **19**, 303 (1929).
- KORÁNYI: Zum Hyposthenurieproblem. *Msehr. ung. Mediziner* **4**, 219 (1930).
- KRUKENBERG: Über Nierenfunktionsprüfungen und Blutharnstoffbestimmung. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung bei Nierenerkrankungen. *Arch. Gynäk.* **143**, 56 (1930).

- KUNDRATITZ: Eine Belastungs- und Resistenzprobe der Niere. *Z. Kinderheilk.* **47**, 261 (1929).
- KUSAKARI: Über die Beziehungen der Nierenfunktion zum vegetativen Nervensystem. I. Einfluß der Durchschneidung und Reizung der Splanchnici und des Vagus auf die Harnabsonderung. *Tohoku J. exper. Med.* **16**, 509 (1930).
- KUWAHARI u. IWAI: Histohämorenale Verteilungsstudien über Phenolsulfonphthalein im Organismus. *Arb. med. Univ. Okayama* **1**, 427 (1929).
- LABBÉ, NEPVEUX et HIERNAUX: Der azotämische Quotient bei Nieren- und Leberkrankheiten. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1493 (1928).
- LACHMET and NEWBURGH: Das spezifische Gewicht des Harns als Nierenfunktionsprüfung. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1883 (1930).
- LAUDAT: Chlorgehalt des Plasmas und der Erythrocyten bei Nephritis mit Retention. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 1028 (1929).
- et GRANDSIRE: Die gegenseitige Rolle von Chlor und Natrium in der Bildung BRIGHTScher Ödeme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 251 (1930).
- LEBERMANN: Über die Verwendung von Hypophysenpräparaten in der Nierendiagnostik. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, (1879).
- Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung. *Erg. inn. Med.* **38**, 355 (1930).
- Zur Differentialdiagnose der Stauungsniere. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 479.
- LEGA: Die PETERSENSche und die LEEDSche Probe bei chronischen Nephritiden. *Cuore* **14**, 433 (1930).
- LEIKOLA u. VARTIAINEN: Spektrophotometrische Untersuchungen über die Farbe des Harns bei verschiedenen Krankheiten. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim* **11**, 1 (1929).
- LEVUE: Der Gehalt an Cholesterin und N im Blut bei der experimentellen Uranylacetatnephritis. *Rass. Ter. e Pat. clin.* **2**, 1 (1930).
- LEWIS and MATTISON: Die Schnelligkeit der Harnstoffabsonderung als Maß der Nierenfunktion. *J. of biol. Chem.* **78**, 76 (1928).
- LICHTENBERG, v. u. SWICK: Klinische Prüfung des Uroselektans. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2089.
- LICHTENSTEIN u. EPSTEIN: Die Blutlipotide bei Nephrose und chronischer Nephritis mit Ödem. *Arch. int. Med.* **47**, 122 (1931).
- LICHTWITZ: Über Uroselektan. *Chirurg* **2**, 357 (1930).
- LICKINT: Kann in der allgemeinen Diagnostik die Rest-N-Bestimmung durch die Kreatininbestimmung ersetzt werden? *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2431.
- LIE: Coffein und Diurese beim Menschen. *Amer. J. Physiol.* **92**, 619 (1930).
- LINDBERG: Der Einfluß der Nierenextrakte auf die Diurese. *Acta med. scand. (Stockh.)* **21**, 54 (1929).
- LIVIERATO u. SIMONETO: Über Indicanämie und Hyperindicanämie. (Klinische und experimentelle Untersuchungen.) *Acta med. scand. (Stockh.)* **74**, 59 (1930).
- LOMIKOWSKY: Der Einfluß der Einführung von Wasser- und Salzlösungen auf die Nierenarbeit. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **137**, 348 (1928).
- LOONEY: Die Bestimmung des Stickstoffs im Blutharnstoff durch direkte Nesslerisation. *J. of biol. Chem.* **88**, 189 (1930).
- LOWEL et TISSERAND: Der Test von d'ALDRICH und McCLURE (Resorption der intradermalen Ödemquaddel) als Verfahren zur Kontrolle der Entwicklung der Phlegmasia alba dolens. *Pressé méd.* **1930 I**, 268.
- LUY: Zur Kryoskopie des normalen Pferdeblutes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, Sonder-Nr 32.
- MAINZER: Über die Grundlagen klinischer Beurteilung der Nierenfunktion. *Med. Klin.* **1930 II**, 1473.
- u. JOFFE: Zur Analyse des Säurebasengleichgewichts im Harn. *Biochem. Z.* **203**, 50 (1928).
- u. RACHMILEWITZ: Untersuchungen über die Bicarbonatausscheidung im Harn. VI. Mitt.: Die maximale Cl- und Bicarbonatkonzentration im Harn des Menschen. *Z. klin. Med.* **112**, 175 (1929).
- MANDRU: Eine neue Theorie über die Sekretion der Niere und die hieraus abgeleitete Pathogenese des Hochdrucks. *Paris méd.* **1930 I**, 40.
- MARSHALL: Die Funktion von Nieren mit und ohne Glomeruli. *Amer. J. Physiol.* **94**, 1 (1930).
- MARX: Zur Theorie der Diurese. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2384.

- MARX u. HEUPKE: Über die Giftigkeit des Harns. *Z. exper. Med.* **62**, 724 (1928).
- MAURER: Untersuchungen über den Thomasindex als einer Methode der Nierenfunktionsprüfung. *J. of Urol.* **24**, 155 (1930).
- MCKAY: Gebrauch des Phenolrots für den ADDIS-Test bei der Nierenfunktionsprüfung. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 1039 (1930).
- MECKLENBURG u. DAU: Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für den Wirkungsmechanismus des Phlorrhizins. *Z. exper. Med.* **66**, 500 (1929).
- MERCKELBACH: Die klinische Verwertbarkeit der Nitritreaktion. *Z. klin. Med.* **110**, 427 (1929).
- MOLITOR: Hormone und Wasserhaushalt. *Wien. med. Wschr.* **1930 I**, 430, 466.
- MÖLLER: Nierenfunktionsprüfungen mit Harnstoff. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd.* **26**, 259 (1928).
- MONIAS and SHAPIRO: Die Bedeutung der Indicanbestimmung im Blut bei Fällen von Niereninsuffizienz. *Arch. int. Med.* **45**, 573 (1930).
- MORETTI: NaCl und Rest-N im Blute bei Nephritiden. *Riforma med.* **1929 II**, 1204.
- MÜLLER u. KOMMREICH: Untersuchungen über die Verwertbarkeit der Harnsäure zur Beurteilung der Nierenfunktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 96 (1929).
- NAKADA: Eine Studie zur retinierenden Nephritis. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 1077 (1929).
- NARBESHUBER: Die Leistungsfähigkeit der BENNHOLDSchen Kongorotprobe. *Med. Klin.* **1930 II**, 1481.
- NATHAN: Über die klinische Diagnose der Amyloidose mittels Kongorotinjektionen. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1883.
- NISIMARA: Untersuchungen über die Ausscheidung von Farbstoffen durch die Nieren. *Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.)* **40**, 1383, 1400 (1928).
- NØRBY: Bemerkungen über die Schwankungen der Harndiastase mit der Harnkonzentration. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1930 I**, 40.
- NORN: Untersuchungen über das Verhalten des Kaliums im Organismus. III. Über Schwankungen der K-Konzentration des Plasmas nach Eingabe von K-Salzen und bei verschiedenen Diureseformen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **55**, 211 (1929).
- OEHME u. TÖRÖK: Über die Rolle des Blutes bei der Transmineralisation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, 233 (1928).
- OERTEL: Cholera nostras und Reststickstoffhöhung auf 187,6 mg^o/_o. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 369 (1929).
- OLIVET: Hat die Indicanbestimmung im Urin diagnostischen Wert? *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2439.
- u. PRÜFFER: Histohämorenale Verteilungsstudien. *Z. klin. Med.* **108**, 653 (1928).
- OZU: Über den Calciumspiegel im Blut bei Nierenkranken. *Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.)* **41**, 2266 (1929).
- PANNEWITZ: Funktionsdiagnose kranker Nieren mit der Säure-Alkaliausscheidungsprobe. Ergänzende Bemerkungen. Zugleich ein Beitrag zur Ätiologie, Diagnose und Behandlung des Steinleidens. *Z. urol. Chir.* **25**, 462 (1928).
- PAULESCO et MARZA: Gesetze der Ausscheidung durch die Nieren. *J. d'Urol.* **29**, 157 (1930).
- PAUNZ, v. ZILAHY u. BRENNDÖRFER: Versuche am Nierenpräparat mit doppeltem Kreislauf. I. Farbstoffpermeabilität der Harnkanälchen. *Z. exper. Med.* **65**, 278 (1929).
- PELLEGRINI: Über die Beziehung zwischen Wassergehalt des Blutes und Diurese bei normalen und ödematösen Individuen (vorläufige Mitteilung). *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **44**, 583 (1930).
- PERITI: Azotämie und Glykämie bei Nephritiden. *Riforma med.* **1930 I**, 134.
- PETERS, WAKEMAN, EISENMAN and LEE: Gesamtsäure-Basengleichgewicht des Plasmas bei Gesunden. *J. clin. Invest.* **6**, 517 (1929).
- PETRÁNYI: Beiträge zum Wasserhaushalt im Säuglingsalter. (Trinkproben, Verdünnungs- und Eindickungsreaktion.) *Arch. Kinderheilk.* **89**, 250 (1930).
- PEYRE: Vergleich von Eiweiß- und Harnstoffgehalt des Serums. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 96 (1928).
- PLETNEW u. SSOKOLNIKOW: Zur funktionellen Diagnostik der Leber. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2437.
- POLAGES, HERSHEY and LEDERER: Postmortaler Chemismus bei Nierenkranken. *Arch. int. Med.* **46**, 283 (1930).

- POPPER: Über einen bisher unbekanntem Farbstoff in pathologischen Harnen. (Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen der dunklen Färbung der Phenolharnen.) Wien. klin. Wschr. 1930 I, 656.
- POULSSON: Über die Wirkung des Pituitrins auf die Wasserausscheidung durch die Niere. Z. exper. Med. 71, 577 (1930).
- Über den Mechanismus der Zuckerausscheidung im Phlorrhizindiabetes. Ein Beitrag zur Filtrations-Resorptionstheorie der Nierenfunktion. J. of Physiol. 69, 411 (1930).
- PREOBRASCHENSKY: Über den Mechanismus der Purindiurese bei Hunden und ihren Zusammenhang mit dem Wasser- und Salzumsatz. Arch. f. exper. Path. 132, 330 (1928).
- PUECH et CRISTOL: Über die Rolle der Polypeptide bei der urämischen Vergiftung. Polypeptidämischer Index und zur Urämie führende Nephritis. Ann. Méd. 25, 43 (1929).
- RAAB: Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes. Münch. med. Wschr. 1928 II, 2207.
- RABINOWITSCH: Die Diazofarbstoffreaktion bei Urämie. Arch. int. Med. 45, 282 (1930).
- RABSON and JACOBS: Der Wert der Diazoreaktion im Blut. Arch. int. Med. 42, 386 (1928).
- RATHERY et SIGWALD: Indoxylämie bei Nephritis. C. r. Soc. Biol. Paris 104, 1227 (1930).
- RECHT: Über den Wassergehalt der Haut bei Fettsüchtigen. Untersuchungen mit der Quaddelprobe. Klin. Wschr. 1929 II, 1748.
- REICHE: Wasserhaushalt und Diurese. Med. Klin. 1930 I, 691.
- RICH: Verhältnis zwischen Phosphor, Kreatinin und Acidität bei der Harnausscheidung. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 307 (1928).
- RIOCH: Wasserdiurese. J. of Physiol. 70, 45 (1930).
- ROGER: Die hypertonen Kochsalzlösungen. Presse méd. 1928, 705.
- ROSENBERG u. HELLFORS: Nierenfunktionsprüfung mittels Alkalibelastung und Azidose der Nierenkranken. Dtsch. med. Wschr. 1929 II, 1212.
- RUF: Vergleichende Herzfunktionsprüfungen in der Chirurgie. Bruns' Beitr. 144, 488 (1928).
- RUSSEL: Einteilung der BRIGHTSchen Krankheit. Brit. J. Urol. 2, 219 (1930).
- RUSZNYÁK u. NÉMETH: Die Entstehung der Albuminurie. Z. exper. Med. 70, 464 (1930).
- SAHLGREN: Hypnose und Harnsekretion. Sv. Läkartidn. 1929 I, 258.
- SAMSON: Zur Mikrobestimmung von Eiweiß mit Hilfe der Zentrifuge. Biochem. Z. 208, 262 (1929).
- SCHAANING: Die Diastase im Serum und Urin. Norsk. Mag. Laegevidensk. 1927, 612.
- SCHEMINZKY: Über die Harnbildung in der Froschniere. XVII. Die Farbstoffsekretion der 2. Abschnitte. Pflügers Arch. 221, 641 (1929).
- SCHERK: Harnsäurestudien an Blut und Gewebssaft. Z. klin. Med. 111, 167 (1929).
- SCHMEREL: Über die verminderte Diastasewirkung des Harns bei Nierenerkrankungen und beim Diabetes. Biochem. Z. 208, 415 (1929).
- SCHNEIDER: Diagnose und Balneotherapie der Niereninsuffizienz. Z. Urol., Sonder-Bd. 1930, 126.
- SCHULTEN: Zur Bestimmung des Eiweißgehaltes des Urins nach ESBACH. Klin. Wschr. 1929 I, 446.
- SCHULZ: Blut- und Harnphosphor. Eine Studie über Phosphorausscheidung und Retention bei Gesunden und Nierenkranken. Ann. int. Med. 3, 667 (1930).
- SCHUSTER: Endorenale, intravenöse und orale Pyelographie. Wien. med. Wschr. 1930 II, 1293.
- SCHWARZ u. SASSLER: Die alimentäre Glykämie im Phlorrhizindiabetes, ein Beitrag zur Phlorrhizinwirkung auf die Leber. Biochem. Z. 198, 250 (1928).
- SEMILLA: Die Hyperazotämie durch Belastung als Funktionsprüfung der Niere. Ann. Chim. med. e Med. sper. 18, 367 (1929).
- SILBERSTEIN, RAPPAPORT u. WACHSTEIN: Untersuchungen über den intermediären Eiweißstoffwechsel. Biochem. Z. 213, 312, 340 (1929).
- SIMONDS: Das Problem der Nephritisklassifikation. J. amer. med. Assoc. 95, 930 (1930).
- SINGER: Blutharnstoffgehalt und Azidose in ihrer Bedeutung für die Prognose bei chronischen Nierenerkrankungen. Klin. Wschr. 1930 I, 440.
- SIVORI: Über Azotämie bei gesunder Niere. Arch. di Biol. 5, 33 (1928).
- SLYKE, VAN: Manometrische Harnstoffbestimmung in Blut und Urin mittels der Hypobromitreaktion. J. of biol. Chem. 83, 449 (1929).

- SLYKE, VAN, McINTOSH, MÖLLER, HAMMON and JOHNSTON: Untersuchungen über die Harnstoffausscheidung. VI. Vergleich des Blutharnstoffabscheidungsvermögens mit verschiedenen anderen Maßen der Nierenfunktion. *J. clin. Invest.* 8, 357 (1930).
- SPANIER: Ein neues Verfahren zur quantitativen Eiweißbestimmung. *Z. Urol.* 23, 115 (1929).
- STEALY: Der klinische Wert der Harnstoffgröße des Speichels. *J. Labor. a. clin. Med.* 14, 162 (1928).
- STEINBOCK: Salolbelastungsprobe und Xanthoproteinreaktion als kombinierte Nierenfunktionsprüfung. *Duodecim (Helsingfors)* 46, 651, 686 (1930).
- STEINITZ: Zur Frage der Stickstoffexcretion in den Magen und das Duodenum. *Klin. Wschr.* 1928, 1267.
- Harnstoffbelastung als Nierenfunktionsprobe. Die Bedeutung der Harnstoffbelastung für die Nierenfunktionsprüfung. *Dtsch. med. Wschr.* 1929 II, 1587.
- u. SIMCHOWITZ: Über die Verteilung des Reststickstoffes im menschlichen Blut. *Klin. Wschr.* 1929 I, 732.
- STOCKTON: Vergleich der diuretischen Wirkung von Wismut, Digitalis und Theophyllin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 27, 721 (1930).
- STRASSER: Die Kongorotprobe auf Amyloid bei nephrotischem Symptomenkomplex. *Med. Klin.* 1929 I, 468.
- SYLLA: Die Alkalibelastung als Nierenfunktionsprüfung. *Dtsch. med. Wschr.* 1929 I, 783.
- SZILI: Die Anwendung der Refraktometrie zur Prüfung der Nierenfunktion. *Z. urol. Chir.* 30, 344 (1930).
- TADA: Excretion von Farben durch normale Leber und Niere. *Acta Scholae med. Kioto* 11, 193, 230, 243, 253 (1928).
- TANDOWSKY: Serologische Untersuchungen bei Albuminurie. III. Die Präcipitinprobe als Hilfsmittel bei der Diagnose und Prognose der Nephritis. *Amer. J. med. Sci.* 178, 63 (1929).
- TANNENBERG u. WINTER: Experimentelle Nierenuntersuchungen. I. Beobachtungen bei der Injektion von Trypanblau in den Glomerulusraum der lebenden Froschniere. *Frankf. Z. Path.* 37, 1 (1929).
- THOMAS, SCHLEGEL and ANDREWS: Nicht aus dem Blute stammendes Urineiweiß. *Arch. int. Med.* 41, 445 (1928).
- TODD: Gesonderte Nierenfunktion. Weitere Beobachtungen über die spezifische Gewichtsprobe und Verbesserungen der Technik. *J. amer. med. Assoc.* 92, 228 (1929).
- TOFFANIN: Untersuchungen über die Intracutanreaktion von Mc CLURE u. D'ALDRICH. *Policlinico, sez. prat.*, 1930 I, 7.
- TONIETTI: Über den Wert der Bestimmung aromatischer Substanzen im Blute Nierenkranker (Xanthoproteinreaktion). *Policlinico, sez. med.*, 36, 163 (1929).
- TOURNÉ u. DAMM: Über den Verbleib des Uroselektans im menschlichen Körper. *Klin. Wschr.* 1930 II, 1581, 1719.
- TRUSLER: Störungen im Kochsalzstoffwechsel. *J. amer. med. Assoc.* 91, 538 (1928).
- TSCHILOW: Über den klinischen Wert der Xanthoproteinreaktion im Blut. *Wien. Arch. inn. Med.* 19, 67 (1929).
- TSCHUKITSCHewa: Zur Frage des Mechanismus der Wasserausscheidung durch die Nieren. *Pflügers Arch.* 223, 290 (1929).
- TULLIO, DE: Stündliche Veränderungen des Rest- und Harnstoffstickstoffes im Blut bei Leberkrankheiten. *Riforma med.* 1928 II, 1274.
- VARELA, DUOMARCO et MUMILLA: Veränderungen des Blutchemismus durch intravenöse Harnstoffinjektionen. *Rev. Assoc. méd. argent.* 41, 869 (1928).
- VERNEY: Polyurie bei chronischer Nephritis. *Lancet* 1929 I, 751.
- VOIT: Beitrag zur quantitativen Eiweißbestimmung im Harn. *Z. exper. Med.* 72, 760 (1930).
- WEISS: Über ein neues Spektrometer zur qualitativen und quantitativen Analyse der Harnfarbstoffe. *Biochem. Z.* 201, 331 (1928).
- WELTMANN u. TSCHILOW: Die klinische Bedeutung des spezifischen Sollgewichtes des Harns. *Med. Klin.* 1930 II, 1861.
- WERNER: Experimentelle Grundlagen der Säure-Alkali-Ausscheidungsprobe zur Funktionsdiagnose kranker Nieren. *Z. urol. Chir.* 26, 659 (1929).
- WHITE: Zur Frage der Wasserrückresorption in den Nierenkanälchen und ihre Beziehung zur Frage der Kanälchensekretion. *Amer. J. Physiol.* 88, 267 (1929).
- WIEDENHORN: Die Xanthoproteinprobe, die Urochromogenreaktion und die Kaolinprobe als Nierenfunktionsprüfung. *Z. urol. Chir.* 25, 215 (1928).

- WILENSKI: Über Ultrafiltration als Enteiweißungsmethode für die Bestimmung des Amino- und Reststickstoffes im Blute. *Biochem. Z.* **204**, 433 (1929).
- WINTERNITZ u. STARY: Eine einfache Methode der Reststickstoffbestimmung im Blutstropfen. *Med. Klin.* **1930 II**, 1006.
- WINTROBE: Studie über die Natur der Harnstoffkonzentrationsprobe und ihren Wert als Nierenfunktionsprüfungsmethode. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 848 (1929).
- WYSCHEGORODZEWA: Zur Bestimmung der Nierenfunktion auf Grund der modernen Filtrations-Resorptionstheorie der Harnabsonderung. *Z. exper. Med.* **75**, 72 (1931).

I. Einleitung.

Nachstehendes Referat über Nierenfunktionsprüfungen soll die Literatur der vergangenen drei Jahre auf diesem Gebiete zusammenfassen ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu erheben. Eine erschöpfende Wiedergabe all der neueren Arbeiten auf dem Gebiete der funktionellen Nierendiagnostik mit Berücksichtigung der Grenzgebiete würde nicht nur den zur Verfügung stehenden Raum weit überschreiten, sondern auch klinisch nicht von besonders großem Nutzen sein können. Sie würde vielmehr durch die Fülle des Stoffes nur Verwirrung anrichten und die leider schon bestehenden Unklarheiten vermehren, durch Beimischung von allzu viel Theoretischem kein scharfes Bild zustande kommen lassen. Deshalb soll hier in erster Linie nur das Klinische Berücksichtigung finden und rein theoretische Ergebnisse nur dann ausführlich zur Darstellung kommen, wenn sie dem Verständnis klinischer Tatsachen die Wege zu ebnen geeignet sind.

Die äußere Form des Referates ist nahezu dieselbe wie die meines vor drei Jahren in Band 35 dieser Zeitschrift erschienenen Referates über Nierenfunktionsprüfungen, auf das hier verwiesen sei. Ein Teil der Literaturangaben findet sich ferner in meiner in Band 38 der Ergebnisse vor zwei Jahren erschienenen Arbeit: „Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung.“

Zweckmäßig erscheint es, dem Literaturbericht auch diesmal wieder eine größere Einleitung über die neu bearbeiteten Anschauungen von der Nierenfunktion, der Lehre von der Harnbildung und Harnabsonderung vorausszuschicken. Besonders die Kapitel über die Wasser- und Salzausscheidung werden in ihrer Verständlichkeit dadurch gefördert werden. Aber auch sonst dürfte ein tieferer Einblick in den Arbeitsmechanismus des Harnapparates die Leistungsprüfungen dieses Organsystems wesentlich besser verstehen lassen.

1. Die Harnbildung.

Der Ausgangspunkt, um den sich bei der Erörterung der Lehre von der Harnbildung alles dreht, ist nach wie vor die alte Kontroverse LUDWIG-HEIDENHAIN: Filtration oder Sekretion? Beide Theorien finden in der neueren Literatur Stützen, beide werden angegriffen, beide erscheinen in neueren Gewändern immer wieder. Eine wirkliche Entscheidung über das Wesen der Nierenarbeit, vor allem darüber, ob rein physikalische oder besondere vitale Vorgänge den Ausschlag geben, ist noch lange nicht gefallen. Im übrigen kann man als Resumé des Literatúrausblickes ruhig das Ergebnis vorausschicken, nämlich, daß heute das Zünglein der Waage weit mehr nach der Seite des biologischen Geschehens ausschlägt denn früher. Von der Mehrzahl der Untersucher wird die Annahme

eines rein passiven, mechanisch, bzw. osmotisch bedingten Filtrationsvorganges zurückgewiesen, da zu viele Tatsachen der experimentellen und klinischen Forschung dadurch keine genügende Klärung erfahren würden.

Eingehendere Studien über die Mechanik der Harnsekretion an der überlebenden Niere machten JACOBI und LÖFFLER unter Voranstellung rein mechanistisch-physikalischer Gesichtspunkte. Mit einem besonderen von JACOBI konstruierten Durchblutungsapparat ausgeführt, ergaben die Versuche, daß nach Überwindung einer anfänglichen, auf Sauerstoffmangel zurückzuführenden Ischämie der Blutstrom in 1—1½ Stunden, unabhängig von geringeren Blutdruckschwankungen, gleichmäßig ansteigt, so daß die Nieren pro Minute von einer etwa ihrem doppelten Gewicht entsprechenden Blutmenge durchströmt werden. Die Harnsekretion setzt in diesem Zeitpunkte in normalem Umfange wieder ein, bei Zusatz von 0,2—0,4 g Coffeinum natriobenzoicum zu je 120 ccm Blut wird die Durchblutung der Nieren gesteigert. Wird das normale Optimum der Durchströmung in der Erholungsperiode erreicht oder überschritten, so macht sich auch eine Steigerung der Harnsekretion bemerkbar. Kleine, rasche Pulse steigern die Diurese, langsame Pulse mit großer Amplitude setzen sie herab. Die damit einhergehenden Ausschläge von Blutdruck und Durchfluß sind relativ geringer als diejenigen der Sekretion. Es wird angenommen, daß im Mechanismus der Nierensekretion die „Rückstoßlevation des hydraulischen Widerstoßmechanismus“ von Bedeutung sei, welche durch Coffein erhöht wird.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Arbeiten von BRÜHL, denen unmittelbare mikroskopische Beobachtungen an der Froschniere zugrunde liegen. Er fand, daß die Zahl der tätigen Glomeruli in der künstlich durchbluteten Niere im großen und ganzen konstant ist und erst bei Schädigung des Präparates abnimmt. Durch Coffein gelingt es, ruhende Glomeruli wieder zur Tätigkeit zu bringen, ebenso durch Glykokoll nach vorherigem Glykokollmangel. Cyanid hemmt in reversibel erstickender Dosis die Harnbildung. Dabei ändert sich die Zirkulationsgröße der Glomeruli nicht. Coffein erweitert ferner die Glomeruluscapillaren, wobei sich die Durchströmung nicht zu ändern braucht. Wird der Durchströmungsdruck erhöht, dann steigt die Durchströmungsgeschwindigkeit, nicht aber die Harnbildung.

Mittels des Mikromanipulators beobachteten TANNENBERG und WINTER das Verhalten der Nierenformelemente bei Injektion von Trypanblau in den Glomerulusraum der lebenden Froschniere. 48 Stunden nach der Injektion fand sich der Farbstoff in den Tubulis, und zwar im Lumen derselben in granulärer Form. Die Eigenschaft des Tubulusepithels, zu resorbieren, ist damit nachgewiesen. Ferner fand sich dabei, daß die Tätigkeit und Durchströmung der verschiedenen Glomeruli gar nicht gleichmäßig ist. Der Glomerulusapparat verfügt also auch über Reserven für eine stärkere Belastung.

Über die Beziehungen zwischen Blutdruck und Filtration arbeitete BEHRENS, der bei dieser Gelegenheit auch einen Apparat zur Messung des Blutdrucks bei kleinen Tieren — weiße Mäuse — beschrieb. Er fand damit, entgegen früheren Behauptungen PÜTTERS, bei der weißen Maus einen Blutdruck zwischen 78 und 79 mm Quecksilber. Die Annahme PÜTTERS, daß Mäuse einen Blutdruck unter 30 mm Quecksilber besitzen und somit eine Glomerulusfiltration nicht bewerkstelligen können, ist nach BEHRENS somit hinfällig geworden.

Welche Unklarheiten noch immer über die Probleme der Sekretion und Resorption in den verschiedenen Abschnitten des Glomerulus- und Tubulusapparates herrschen, demonstrieren am besten die vielen sich widersprechenden Angaben der nachstehend referierten Arbeiten.

SHEMINZKY versuchte, die Rückresorption in den Tubulis der Froschniere durch Blockade derselben mit Vitalfarbstoffen, besonders mit Neutralrot zu hemmen. Bei vitaler Färbung des ganzen Tieres gelang dies für Kochsalz nicht, im Gegenteil, die Kochsalzrückresorption nahm noch zu. Neutralrot tritt leicht von der Vene, weniger leicht von der Arterie in den Harn über. Die vierten Abschnitte der Harnkanälchen stellen bezüglich der Gefäßversorgung ein System dar, die zweiten Abschnitte ein zweites. Die zweiten Abschnitte speichern aktiv die Sulfonphthaleine bei vitaler Färbung. Daraus wird geschlossen, daß die Ausscheidung dieser Farbstoffe mit aktiver Zelltätigkeit in den zweiten Abschnitten der Harnkanälchen erfolgt.

Speziell über die Fragen der Wasserrückresorption in den Nierenkanälchen äußerte sich WHITE auf Grund seiner Arbeiten an Necturus. Er versuchte aus der Strömungsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Weite und Länge der Harnkanälchen mit Hilfe des POISEUILLESchen Gesetzes den Druck in den Glomeruluscapillaren zu berechnen und mit dem tatsächlich meßbaren Druck zu vergleichen. Die gefundenen und berechneten Werte stimmten im wesentlichen überein. Die Versuche zeigten, daß *in den Tubulis kein nennenswerter Austausch zwischen dem Lumen und den Zellen erfolgt. Für die Rückresorption von Glucose oder Chloriden in den Tubulis ist also eine Rückresorption von Wasser nicht notwendig.* Die HENLESchen Schleifen sind wahrscheinlich der Sitz der Wasserrückresorption.

Untersuchungen über die Funktion der Nierenglomeruli stellte ASCOLI an Meerschweinchen an. Die ausführliche Beschreibung der Technik muß im Original nachgelesen werden. Es kam ihm, ähnlich wie in der oben zitierten Arbeit von JACOBI und LÖFFLER, darauf an, Veränderungen in der Zahl der funktionierenden Glomeruli bei verschiedenen Arbeitszuständen der Niere festzustellen. Um die Arbeit der Niere zu vermindern, wurde der Blutdruck gesenkt, um sie zu erhöhen, wurde entweder die Nephrektomie ausgeführt oder eine Diurese mit physiologischer Kochsalzlösung verursacht oder Coffein injiziert. Unter normalen Verhältnissen funktionieren in der Niere des Meerschweinchens ungefähr 30% der Glomeruli, bei Zurücklassen nur noch einer Niere bis zu 90%, bei Verminderung des Blutdrucks etwa doppelt soviel Glomeruli als normal.

In sinnreichen Versuchen erbrachte HOEBER an der Niere von *Lophius piscatorius* den Beweis selektiver Sekretion durch das Tubulusepithel. Es handelt sich hier um eine Niere, die vorwiegend aus Tubulis besteht, bei völligem Zurücktreten des glomerulären Anteils. Die Tubuli lassen von dem gleichzeitig in die Blutbahn injizierten Cyanol und Phenolrot das lipoidunlösliche Cyanol nicht durch, wohl aber das lipoidlösliche Phenolrot, das demnach die Wandungen der Tubuli passiert und konzentriert zur Ausscheidung kommt. Es handelt sich also um eine sekretorische Anreicherung. Eine Rückresorption von Wasser kommt bei *Lophius* kaum in Frage. Das beweisen auch neuere Versuche an der Froschniere. Hier wird bei gleichzeitiger Zuleitung desselben Gemisches von Cyanol und Phenolrot von der Aorta und von der Vena portae renalis aus ein Harn ausgeschieden, der weit mehr Phenolrot enthält als Cyanol. Ähnlich wie Phenolrot

verhalten sich auch einige andere lipoidlösliche Farbstoffe. Dieses Verhalten kann nach HOEBER nicht durch Rückresorption von Wasser bedingt sein, sondern beweist eine selektive Sekretion der Nieren.

MARSHALL untersuchte die Funktion der Nieren mit und ohne Glomeruli an verschiedenen Arten von Knochenfischen, deren Nieren teils Glomeruli besitzen, teils nicht. Er schließt aus seinen Ergebnissen, die hier nicht näher mitgeteilt werden sollen, daß die Tubuli fast die gleiche Funktion ausüben können wie Tubuli und Glomeruli zusammen.

Einen etwas neuartigen Weg zur Klärung dieses Fragekomplexes haben in den letzten Jahren ELLINGER und HIRT eingeschlagen, die insbesondere an der lebenden Froschniere mit Fluorescein arbeiteten. Ihre Versuche sind noch im Fluß, doch auch die bisher schon vorliegenden Resultate sind recht beachtenswert. ELLINGER und HIRT fanden u. a., daß die normale Niere der verschiedenen untersuchten Froscharten das Fluorescein durch die Glomeruli ausscheidet. In den zweiten Kanälchenabschnitten findet eine Konzentrierung des Farbstoffes durch Rückresorption von Wasser und Salzlösung statt, dabei gelangt der Farbstoff in die Epithelien und färbt diese an. Dem weiteren Transport leistet der enge Durchmesser der dritten Abschnitte Widerstand. In den vierten Abschnitten wird der Urin durch Rückresorption eingedickt.

Von größerer *klinischer* Bedeutung sind folgende Arbeiten:

AMBARD erörterte den Ausscheidungsvorgang der Stoffe mit einer Nierenschwelle. Darunter versteht er die Konzentration eines Stoffes (Kochsalz, Glucose) im Blut, unterhalb welcher die Ausscheidung dieses Stoffes nahezu aufhört, oberhalb welcher sie aber rasch und stark zunimmt. Es ist heute sicher, daß diese Schwellenwerte veränderlich sind. Die Ausscheidung durch die Niere geschieht in der Weise, daß die auszuscheidenden Substanzen sich vorübergehend an die Eiweißkörper der Niere binden. Die Eiweißkörper können sich nicht mit Salzen, sondern nur mit Säuren und Basen verbinden, so daß Kochsalz als Natronhydroxyd und Salzsäure ausgeschieden werden. Es muß also Eiweißkörper in der Niere geben, die sich mit Säuren, andere, die sich mit Basen verbinden. Ihr gegenseitiges Verhältnis ist abhängig von der Wasserstoff-Ionenkonzentration des Blutes, die somit auch für die Ausscheidungsschwelle und die ausgeschiedene Menge Natrium und Chlor maßgebend ist.

Recht großes Interesse, besonders im Hinblick auf pathologische Zustände der Nierentätigkeit, beanspruchen die Arbeiten von HOLTEN und REHBERG, die etwas ausführlicher wiedergegeben werden sollen. Ihre Anschauungen stellen im wesentlichen eine Modifikation der CUSHNYSchen Nierenfunktionstheorie dar, nach der im Glomerulus die Filtration eines Plasmas ohne Kolloide geschieht. Das Filtrat wird in den Tubulis durch Rückresorption von Wasser konzentriert, gleichzeitig werden die Stoffe in verschiedenem Grade zurückdiffundiert. Die Schwellenstoffe werden aktiv resorbiert. Nur das Kreatinin wird so gut wie gar nicht wieder an die Tubuli abgegeben. *Aus der Kreatininkonzentration im Plasma und Urin kann somit die Menge des Filtrates pro Zeiteinheit berechnet werden, wenn die Urinmenge in der gleichen Zeit bekannt ist.* Veränderungen der Filtratmenge in pathologischen Fällen entstehen teils durch Veränderungen der Glomeruli, teils durch solche der Tubuli mit folgender Herabsetzung der Wasserresorption. Die Größe des Filtrates ist beim stehenden und liegenden Menschen verschieden infolge von Veränderungen im Eiweißgehalt des Blutes. Mit einer

besonderen Methode ließ sich erweisen, daß die Filtration bei Normalen über 1000 ccm pro Minute beträgt. Die Glomerulusfunktion läßt sich nur quantitativ verändern, die der Tubuli auch qualitativ. Die einen Hauptteil der Tubulusfunktion ausmachende Wasserresorption wird am besten mit Hilfe der STRAUSS-VOLHARDSchen Probe geprüft. Die Dichte der Tubuli für Harnstoff wird an der Ausscheidung des Harnstoffes gemessen. Die festen Stoffe verhalten sich ungleich.

Die Hauptsymptome der BRIGHTSchen Krankheit — Hyposthenurie, Isosthenurie, Polyurie — lassen sich wahrscheinlich durch herabgesetzte Wasserresorption in den Tubulis erklären. Die Filtration hat weiterhin auch große Bedeutung für das Bestehen urämischer Symptome: Diese verschwinden unter geeigneten — auch diätetischen Maßnahmen ziemlich rasch, wenn die Filtration ausreichend in Gang ist, langsamer, wenn diese verschlechtert ist, und so gut wie überhaupt nicht, wenn sie sehr darniederliegt. Untersuchungen bei verschiedenen Nierenkrankheiten zeigten das Versagen der Filtration bei Glomerulonephritis, Nephrosklerose und Amyloidose, was nur höchst selten bei Nephrosen beobachtet wurde. Die Amyloidosen dürfen deshalb nicht den Nephrosen zugerechnet werden. Retentionserscheinungen bleiben aus, wenn die Filtrationsgröße über 53 ccm pro Minute beträgt. Keiner der beobachteten Kranken mit geringerer Minutenleistung als 30 ccm war frei von urämischen Erscheinungen, solange er nicht bei stickstoffarmer Diät gehalten wurde. Die Filtrationsbestimmung gestattet auch die Berechnung der Eiweißtoleranz. Zur Erhöhung der Harnstoffausscheidung werden größere Flüssigkeitsmengen empfohlen. Bettruhe wirkt günstig auf die Filtrationskraft, deren Absinken als Zeichen des Fortschreitens des Leidens gedeutet werden darf. Während die VOLHARD-STRAUSSSche Probe auch bei noch nicht ganz schlechter Nierenfunktion ein sehr schlechtes Resultat gibt, ist nach HOLTEN und REHBERG die Filtrationsbestimmung ein feineres Reagens auf die Herabsetzung der Nierenfunktion. Diese Arbeiten sind also von sehr großer klinischer Bedeutung.

Auf der Methode von HOLTEN und REHBERG fußen auch die Ergebnisse einer ganz neuen Arbeit von WYSCHEGORODZEWA. Er führte bei 35 Nierenkranken Untersuchungen der Nierenfunktion mit Hilfe der REHBERGSchen Formel für die Kreatininausscheidung bei der Kreatininbelastung aus. Zwischen der Harnmenge und der Menge des filtrierte Plasmas besteht nicht immer ein Parallelismus, wie bisher in der Klinik der Nierenfunktionsprüfungen vorausgesetzt wurde. Man darf also nicht aus der Harnmenge auf die Glomerulusfunktion schließen. Beim Nephrotiker ist die Filtrationsgeschwindigkeit nicht gestört und die kleinere Harnmenge durch verstärkte Reabsorption des Wassers zu erklären. Beim Nephritiker leidet die Filtration, aber auch die Reabsorption von Wasser bleibt hinter der Norm zurück. Bei schweren Nephritiden hemmt jede Belastung die Arbeit der Glomeruli, nämlich die Filtration, während Nephrotiker auf Belastung mit verstärkter Filtration reagieren, ohne daß dabei die Harnmenge vergrößert zu sein braucht. Unter der Voraussetzung, daß Kreatinin tatsächlich nicht resorbiert wird und die REHBERGSche Formel zutrifft, erlaubt diese Methode einen viel tieferen Einblick in die Arbeit der Niere als die früheren Proben.

TSCHUKITSCHewa beschäftigt sich mit den Beziehungen zwischen Nierenarbeit und Quellungsvorgängen. Er zeigte zunächst, daß nach Exstirpation der einen Niere die andere eine deutliche Entquellung aufweist, während andere

Gewebe durch die Entfernung einer Niere nicht in ihren Quellungeigenschaften verändert werden. Weiterhin besteht zwischen der Fähigkeit der Niere zur Wasserausscheidung und der Entquellung *in vitro* eine zahlenmäßig recht enge Abhängigkeit: Die Ausscheidung des zugeführten Wassers soll von der Entquellungsarbeit der Niere abhängen. Nach Injektion von Diuretin tritt ein promptes Absinken des Volumens ein, dem dann periodisch positive und negative Schwankungen folgen. Auf Grund vergleichender Untersuchungen mit Injektion von Ringerlösung zeigte TSCHUKITSCHewa, daß die Volumenschwankungen bei Diuretininjektionen auf eine verminderte Durchblutung zurückzuführen sind. Reagensglasversuche ergaben ebenfalls den entquellenden Effekt des Diuretins auf die Nierengewebe, während ein entsprechendes Verhalten der anderen Gewebe dabei nicht festzustellen war.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine neuere Arbeit von MARX über die Theorie der Diurese. Der Untersuchung liegt die Vorstellung zugrunde, daß die nach Wasseraufnahme eintretende Hydrämie mit der nachfolgenden Ausscheidung in Zusammenhang steht. In der genaueren Verfolgung dieser Annahme wurde einem Hunde auf der Höhe der Diurese Blut entnommen. Dieses Blut wurde einem zweiten Tiere injiziert. Es gelang aber in keinem Falle auf diese Weise bei dem zweiten Tiere eine Diurese hervorzurufen. Dagegen ließ sich in einer Reihe von Versuchen zeigen, daß das Blut, das einem nüchternen Tiere entnommen wurde, bei Injektion in die Vene eines zweiten Hundes auf der Höhe der Diurese eine deutliche diuresehemmende Wirkung entfaltet. Durch Variation der Versuchsanordnung wurde ausgeschlossen, daß die Diuresehemmung durch die verschiedene Konzentration des Blutes zustande kommt. Zu dem gleichen Ergebnis führten auch Versuche am Herz-Lungen- und Nierenpräparat nach STARLING. Aus alledem zieht MARX den Schluß, daß im Blut des nüchternen Organismus eine antidiuretische Substanz zirkuliert. Den Mechanismus der Wasserausscheidung stellt er sich so vor, daß es durch Wasserzufuhr zu einer Senkung des Spiegels dieser antidiuretischen Substanz und damit zu einer Ausscheidung des Wassers durch die Nieren kommt. Vielleicht ist dieser antidiuretische Körper identisch mit den ähnlich wirkenden Auszügen des Hypophysenhinterlappens.

Besonderes klinisches Interesse beansprucht nach wie vor die — jetzt schon nicht mehr ganz neue — Lehre von der Harnbereitung von BUINewITSCH, über die der Autor wieder in mehreren Arbeiten ausführliche Mitteilungen gemacht hat. Das Wesentlichste ist folgendes: Die Erscheinungen, die bei den verschiedenen Arten von Nierenerkrankungen beobachtet werden, stehen im krassesten Gegensatz zu dem, was nach den Theorien über die Harnbildung erwartet werden müßte. Die vorwiegend tubulären Erkrankungen sind mit Retention von Kochsalz und gestörter Harnausscheidung verbunden, die chronischen Glomerulonephritiden zeigen Harnstoff- und Reststickstoffretention bei reichlicher Chlor- und Wasserausscheidung. Nach den bisher geltenden Theorien von der Filtration bzw. Sekretion des Urins müßte gerade das umgekehrte erwartet werden. Deshalb stellte BUINewITSCH seine neue Theorie auf, die die bisher herrschenden Ansichten mehr oder weniger auf den Kopf stellt. Danach findet in den Tubulis die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz statt. Durch das Passagehindernis des engen absteigenden Schenkels der HENLESchen Schleife wird ein Rückstrom des Tubulusinhaltes in die Glomeruluskapsel verursacht

und hier findet die Ausscheidung von Harnsäure und Extraktivstoffen statt, im Austausch gegen Kochsalz und Wasser, die zurückresorbiert werden, und zwar im Glomerulus! Die Einengung des Harnes erfolgt also nicht in den Tubulis, sondern im Glomerulus! In einer späteren Arbeit weist BUINIEWITSCH nochmals ausdrücklich darauf hin, daß seine Theorie in Übereinstimmung mit den Tatsachen der klinischen Erfahrung steht, außerdem aber auch experimentell gestützt ist. ROGER hat z. B. gezeigt, daß die in den Kanälchen ausgeschiedene Flüssigkeit in den Glomerulus hinaufsteigt. Im übrigen habe ich in meinem letzten Referat ausführlich die BUINIEWITSCHSche Lehre von der Harnbildung erörtert, so daß diese kurzen Hinweise jetzt genügen mögen.

Eine neue Theorie über die Sekretionsart der Niere stellte auch MANDRU auf. Er glaubt, daß der Tubulus contortus zur Sekretion aller Stoffe ohne Nierenschwelle diene, wie z. B. des Harnstoffes, der Stickstoffschlacken, der Harnfarbstoffe, während die Substanzen mit einer Nierenschwelle, wie Kochsalz und Traubenzucker, in dem aufsteigenden Schenkel der HENLESchen Schleife und im nachfolgenden Schaltstück eliminiert werden. Nach MANDRU vollzieht sich im MALPIGHISchen Körperchen keine Harnausscheidung. Der Gefäßknäuel dient vielmehr zur Erhöhung des intraarteriellen Druckes in den Glomerulusarterien, die ihrerseits mit dem Netz der die Tubuli umspinnenden Arterien in Verbindung stehen. Durch diese Druckerhöhung wird die Ausscheidung der Schlacken erleichtert. Diese Arterienanastomosen finden sich bei den Wirbeltieren, von der Kröte aufsteigend, während die niederen Tiere sie vermissen lassen. Bei vielen niederen Tieren findet man zur Ausscheidung der Stickstoffschlacken ein Anstapelungsorgan, das mit der Metamorphose abgestoßen wird. Für seine Auffassung zieht MANDRU folgende Beobachtungen aus der Klinik heran: Bei der chronischen Nephritis findet man eine Atrophie der Glomeruli ohne Verminderung der Wasserausscheidung. Nach Farbstoffinjektion beobachtet man die Ausscheidung in den gewundenen Harnkanälchen. Das alles spricht dagegen, daß der Glomerulus eine sekretorische Aufgabe besitzt. Auch müßte die Absonderung durch viele dichte Gefäßschlingen hindurch in die BOWMANSche Kapsel hinein erfolgen. Bei der Hypertonie soll in erster Linie die Fläche der gewundenen Harnkanälchen verkleinert sein, so daß zur Aufrechterhaltung der normalen Harnstoffausscheidung ein höherer arterieller Druck benötigt wird. Die nicht ausgeschiedenen Stickstoffschlacken reizen den Sympathicus und veranlassen eine vermehrte Adrenalinausschüttung in das Blut. Das Fehlen histologischer Veränderungen an den Tubulis bei der Hypertonie erledigt MANDRU mit dem Hinweis darauf, daß bei vielen Geisteskrankheiten auch kein histologischer Befund erhoben werden könne. Die Veränderungen an den Glomerulis sollen nach seiner Auffassung sekundärer Natur sein.

2. Allgemeines über Nierenerkrankungen und Nierenfunktionsprüfungen.

In der Einteilung der Nierenerkrankungen für die Zwecke der nachfolgenden Besprechung folgen wir nach wie vor dem alten VOLHARDSchen Schema. Dieses unterscheidet bekanntlich rein degenerative — Nephrosen — und entzündliche Nierenerkrankungen einerseits — letztere zerfallen wiederum in verschiedene Gruppen: Interstitielle Nephritis, diffuse, herdförmige Glomerulonephritis im akuten und chronischen Stadium — und arteriosklerotische andererseits. Die

letzteren umfassen als Unterabteilungen die blande Sklerose und die maligne Kombinationsform. Diese VOLHARD-FAHRsche Einteilung wird immer noch am ehesten sowohl den klinischen als auch den pathologisch-anatomischen Ergebnissen gerecht.

Es kann an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß in den letzten Jahren wieder verschiedene andere Vorschläge zur Gruppierung der Nephropathien aufgetaucht sind. FEUILLÉ unterscheidet eine glomeruläre und eine interstitielle Nephritis von akuter, subakuter und chronischer Verlaufsart. Nur die chronische interstitielle Nephritis zeigt nach ihm die große Azotämie von WIDAL. Während die Nephritis eine Nierenkrankheit sensu strictiori ist, versteht er unter Nephrose eine Diathese, die u. a. auch Nierenerscheinungen hervorruft. (Es würde hier viel zu weit führen, wenn ich die Arbeiten über das Wesen der Nephrose und der Lipoidnephrose, Krankheitsbilder, die offenbar gerade in den letzten Jahren ein sehr großes Interesse sowohl bei den Klinikern als auch bei den pathologischen Anatomen wachgerufen haben, zitieren würde. Es bleibt dies vielleicht einer späteren zusammenfassenden Darstellung vorbehalten.) Urämie bedeutet für FEUILLÉ ebenfalls einen Sammelbegriff, den er wieder zerlegt in 1. die renalen Urämosen, d. h. die eigentliche Urämie durch Niereninsuffizienz. 2. Die extrarenalen (diathetischen) Urämosen. 3. Die durch lokales und generalisiertes Ödem hervorgerufenen Störungen. 4. Komplikationen, die auf der Hypertonie beruhen. 5. Komplikationen, die durch den von FEUILLÉ beschriebenen leukopathischen Shock hervorgerufen werden.

SIMONDS unterscheidet vier Einteilungsprinzipien der Nierenkrankheiten:

1. Nach der Art des geschädigten Parenchymanteils.
2. Nach der Art und der Intensität der schädigenden Noxe.
3. Nach dem pathologisch-anatomischen Zustandsbild.
4. Nach dem Chronizitätsgrade der Erkrankung.

Aber auch SIMONDS muß zugeben, daß eine klinisch und anatomisch vollständig kongruente Einteilung noch aussteht. Als die zweckmäßigste Unterscheidung empfiehlt er die Klassifikation in zwei Gruppen: Nierenerkrankungen mit primärer Schädigung des glomerulotubulären Apparates und solche mit primärer Schädigung der Arterien und der Arteriolen. Neben diesen beiden Gruppen gibt es zahlreiche Varietäten, die man besser nicht alle mit Einzelnamen belegen, sondern individuell, ihrem jeweils verschiedenen Krankheitsbilde entsprechend, behandeln sollte.

RUSSEL unterscheidet nach histologischen und klinischen Gesichtspunkten getrennt, folgende Formen:

<i>Histologisch.</i>	<i>Klinisch.</i>
I. Reine oder primär ischämische Nephritis.	Primäre arteriosklerotische Nephritis
II. Toxische Nephritis.	
1. Nephritis mitis im Frühstadium,	Subakute hydropigene Nephritis.
" " " Intermediärstadium	
2. Nephritis acris im Frühstadium	Akute Nephritis.
" " " Intermediärstadium	Subakute, azotämische Nephritis.
" " " chron. Stadium	Chronische, azotämische Nephritis.
3. Nephritis repens	Schleichende chronische, azotämische Nephritis.

Diese Einteilungsversuche geben aber alle dem Kliniker bestimmt nicht mehr als die VOLHARD-FAHRsche Klassifikation, an der die meisten auch noch heute festhalten, denn sie hat sich bisher am besten bewährt.

Nun zur Einteilung der Nierenfunktionsprüfungen! Wir erwarten von der funktionellen Nierendiagnostik Aufschlüsse in dreifacher Hinsicht:

1. Differentialdiagnostisch, über die Art der vorliegenden Erkrankung.
2. Prognostisch, über das Stadium und die Heilungsaussichten der vorliegenden Nierenerkrankung, insbesondere über die Suffizienz der Nieren.
3. Topisch, über den Sitz der vorliegenden Erkrankung in der Niere selbst, ob am glomerulären oder tubulären Apparat.

Außerdem müssen uns die Nierenfunktionsprüfungen Fingerzeige für unser therapeutisches Handeln liefern, speziell für die diätetische Behandlung der bestehenden Nierenaffektion. Diesen Zwecken dienen ja insbesondere die Bilanzversuche und Belastungsmethoden.

Die Einteilung der Nierenfunktionsprüfungsmethoden wird in diesem Referat genau so wie im letzten vorgenommen in Leistungsprüfungen, die sich mit der Ausscheidung bzw. Retention körpereigener Stoffe wie Wasser, Salz, stickstoffhaltiger Substanzen, Säuren und Basen befassen und in solche, die die Belastung mit körperfremden Stoffen, wie Farbstoffen, Jodkali, Milchzucker usw. der Beurteilung der Nierenfunktion zugrunde legen. Dabei wird ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Ausscheidung im Harn und der Bestimmung im Blut nicht gemacht werden, da bei den meisten der zu besprechenden Versuchsanordnungen ja beides gleichzeitig und nebeneinander berücksichtigt werden muß.

Anhangsweise kann hier noch, als zur Einleitung gehörig, ein kurzes Wort über *die nervöse Beeinflussung der Nierentätigkeit* Platz finden, da sie ja das Ergebnis der Nierenfunktionsprüfungen auch bis zu einem gewissen Grade mit beeinflußt. Nur ganz wenige der neuesten Arbeiten können zitiert werden.

BAYLISS und FEE fanden in Versuchen am Herz-Lungen-Nierenkreislauf, daß nach Entnervung der Niere große Mengen hypotonischen Harns entleert werden.

BITEER untersuchte an der Froschniere die Wirkung des Nervus splanchnicus auf die Durchblutung der Glomeruli. Die Reizung dieses Nerven erzeugte in etwa 50% der Gefäßknäuelchen ein Sistieren des Blutstroms, die Durchschneidung dagegen bewirkte eine Zunahme der Zahl der durchbluteten Glomeruli, so daß klinisch ein günstiger Einfluß der Durchschneidung der Nierenerven bei reflektorischer Oligurie und Anurie zu erwarten wäre.

LURZ und RÖHRICH untersuchten den Einfluß der paravertebralen Anästhesie auf die Nierensekretion. Eine Blasenektomie bei einem dreijährigen Knaben gab den Autoren eine sehr willkommene Gelegenheit, die Beeinflussung der Harnbildung durch diesen in der Klinik doch so häufig vorgenommenen Eingriff zu klären, zumal in verschiedenen Arbeiten der letzten Jahre (WIEDHOPF) eine Funktionsänderung durch die paravertebrale Anästhesie von D 11 bis L 1 behauptet wurde. Geprüft wurden von LURZ und RÖHRICH Urinmenge und Kochsalzausscheidung. Dabei zeigte sich am Lebenden keine Veränderung der anästhesierten gegenüber der normalen Seite, so daß ein Einfluß der paravertebralen Anästhesie auf die Nierenfunktion — im Widerspruch zu der oben zitierten Arbeit — abgelehnt wird.

Von noch größerem Interesse ist für uns eine ausführliche Arbeit von KUSAKARI über die Beziehungen der Nierenfunktion zum vegetativen Nervensystem. Die einseitige Durchschneidung des Nervus splanchnicus major beim Hunde bewirkte auf der operierten Seite eine vermehrte Wasserdiurese, eine Herabsetzung der Gefrierpunktserniedrigung, außerdem meist auch eine prozentuale, stets aber eine absolute Kochsalzvermehrung, eine prozentuale Stickstoff- und Harnstoffherabsetzung bei absoluter Erhöhung und eine prozentuale Kreatininverminderung. Bei einseitiger Durchschneidung der Nervi splanchnici minores sind diese Ausscheidungsveränderungen quantitativ und qualitativ noch deutlicher zu registrieren. Die Durchschneidung des Nervus splanchnicus major und minor hat dieselbe, aber noch intensivere Wirkung. Eine Reizung des peripheren Splanchnicusendes führt genau zu den umgekehrten Sekretionsanomalien wie die Durchschneidung, nur das Kreatinin, eine Substanz ohne Nierenschwelle, das nach der Durchschneidung quantitativ kaum vermindert ist, wird nach elektrischer Reizung vermindert. Die Durchschneidung des Nervus vagus oder seine Reizung riefen keine nennenswerten Veränderungen im Harnbild hervor, so daß man daraus schließen darf, daß der Vagus beim Hunde keinen nennenswerten Einfluß auf die Harnsekretion hat, während *der Splanchnicus die Rückresorption in den Harnkanälchen fördert*.

Auf die Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zu der Harnbildung und -ausscheidung wird weiter unten, bei der Besprechung des Wasserversuches, gelegentlich der Erörterung der Hypophysen-Antidiurese, noch näher eingegangen werden.

II. Körpereigene Stoffe.

1. Wasser und feste Stoffe insgesamt.

Die Wasserdiurese genau zu beobachten ist das wichtigste Erfordernis für die Beurteilung der Nierenfunktion. Diese Aufgabe ist um so leichter, als dazu keine komplizierten Arbeitsmethoden erforderlich sind. Vielmehr liefert schon die einfache Beobachtung der Urinmenge und der Urindichte recht wertvolle Aufschlüsse, wie in folgendem gezeigt werden soll.

a) Die einfache Beobachtung der Diurese.

Die Bezeichnungen: Polyurie, Oligurie, Anurie, Nycturie, Hypostenurie, Isostenurie belehren darüber, welche Aufschlüsse die laufende genaue Kontrolle der Harnausscheidung dem Nierendiagnostiker gewähren kann.

Speziell über die Beobachtung und Verwertung *der Harndichte* liegen einige neuere Arbeiten vor, so vor allem von TODD, LACHMET und NEWBURGH sowie von WELTMANN und TSCHILOW. Der erstgenannte Autor untersuchte das spezifische Gewicht des Ureterenharnes in einer Urinmenge von nur zwei Tropfen und erwartet sich davon eine genauere Feststellung der Funktionstüchtigkeit beider Nieren als von der Prüfung der beiderseitigen Farbstoffausscheidung.

LACHMET und NEWBURGH bestimmen das spezifische Gewicht des Harns bei einer dreitägigen Probediät mit Bettruhe, wobei bei starkem Eiweißgehalt des Urins eine Korrektur angebracht wird. Sie fanden unter diesen Bedingungen bei normaler Nierenfunktion einen Anstieg des spezifischen Gewichts bis 1026, bei gestörter Funktion entsprechend weniger.

WELTMANN und TSCHILOW veröffentlichten vor kurzem eine sehr ausführliche Studie über das spezifische Sollgewicht des Harns. Darunter verstehen sie das zu erreichende spezifische Gewicht, das der 24-Stunden-Harn bei beliebigem Volumen aufweisen muß, wenn er *die* Summe von festen Substanzen enthält, die der normalen 24-Stunden-Harnmenge von 2000 ccm das spezifische Gewicht von 1015 verleihen. Das spezifische Sollgewicht wird errechnet nach der Formel:

Spezifisches Sollgewicht = $100 + 15 \frac{2000}{\text{Vol.}}$. Bei stärkerer Oligurie wird aber

tatsächlich das spezifische Sollgewicht nicht erreicht. Ein hochkonzentrierter Harn ist oft nicht so hochkonzentriert, wie er es eigentlich sein müßte, d. h. es werden dabei oft Harnschlacken retiniert. Bei Ausschwemmungen von Ödemflüssigkeit überschreitet das tatsächliche spezifische Gewicht häufig das spezifische Sollgewicht. Letzteres stellt daher eine Größe dar, die, verglichen mit dem wirklichen spezifischen Gewicht, unter geringstem rechnerischem Aufwand Aufschluß über eine vermehrte oder verminderte Molenausscheidung gibt.

Über die Polyurie bei chronischer Nephritis liegt eine Arbeit von VERNEY vor, der schon früher experimentell den Nachweis erbracht hatte, daß eine Reduktion des Nierenparenchyms durch vermehrte Harnbildung von dem zurückbleibenden Rest ausgeglichen wird. VERNEY behauptet neuerdings, daß auch die klinischen Symptome der Schrumpfnierenpolyurie mit der physiologisch-intermittierenden Tätigkeit der einzelnen Glomeruli, ihrer großen Zahl in jeder Niere und vor allem der verstärkten Tätigkeit nach teilweiser Nierenausschaltung in Zusammenhang stehen. Dabei kann der Einfluß des allgemeinen Blutdruckes auf den Glomerulus von Null bis zur vollen Auswirkung schwanken. Es kommt ganz auf den Konzentrationszustand der Vasa afferentia zu dem der Vasa efferentia an. Die Hypertrophie des Nierenrestes bei chronischer Nephritis ist von einer Vergrößerung der Glomeruli begleitet. Es soll bei der chronischen Nephritis also nur eine quantitative und nicht eine qualitative Nierenschädigung vorliegen. Die gesteigerte Tätigkeit der erhaltenen Glomeruli ruft in unbekannter Weise eine Blutdruckerhöhung hervor, der Weg geht über das Vasomotorenzentrum. Die veränderte Harnzusammensetzung ergibt sich aus dem krankhaften Mißverhältnis von erhöhtem Druckreiz und Abnahme der Nierenleistung im ganzen.

Über die primäre Oligurie arbeitete GRASSHEIM, der 10 Fälle dieses Zustandes — ohne kardiorenale Ursachen — teils auf gesteigerter extrarenaler Wasserabgabe, teils infolge verringerten Trinkbedürfnisses — Oligodipsie — studierte. Die Oligodipsie ist hier aber nicht das Primäre, sondern die Beschaffenheit des Gewebes und eine Störung der Osmoregulation. Man könnte geradezu von einem „Antidiabetes insipidus“ sprechen. Die Lehren vom Diabetes insipidus erhalten hier gleichsam ein negatives Vorzeichen. Im einzelnen handelte es sich bei den Kranken vorwiegend um neuroendokrine Störungen mit Fett- oder Magersucht. In mehreren Fällen lag ein Hydrocephalus internus vor, in anderen Komplexen endokrine Störungen unter Mitbeteiligung der Hypophysis cerebri.

Von einigem theoretischem Interesse ist es vielleicht in diesem Zusammenhang, daß neuerdings AMBARD und SCHMID frühere Versuche über das Vorhandensein einer diuresefördernden Substanz in der Darmschleimhaut wieder aufgenommen haben. Sie arbeiteten mit einem sauren Auszug, der durch verschiedene Acetonfällungen gereinigt wurde. Die Ausbeute betrug 0,2 g Substanz auf 1 kg Darmschleimhaut. Die Substanz ruft bei Kaninchen erst eine lange anhaltende Anurie

und dann eine kräftige Diurese hervor. Die Untersucher glauben deshalb, daß in ihrem Präparate noch verschiedene Körper enthalten sind. Extrakte aus Nieren, die auf die gleiche Weise hergestellt worden waren, verhielten sich wirkungslos. Die Diurese, die normalerweise nach Trinken größerer Wassermengen auftritt, soll dieses Hormon in der Schleimhaut des Darmes in Freiheit setzen.

Im übrigen veröffentlichte etwa gleichzeitig mit AMBARD und SCHMID auch LINDBERG eine Mitteilung über den Einfluß von Nierenextrakten auf die Diurese. Er behandelte Ochsenieren zur Fällung der Eiweißkörper mit Alkohol und stellte dann alkoholisch-wäßrige Extrakte getrennt aus Rinden- und Markschiebt dar. Die Extrakte zeigen, intravenös verabreicht, bei Wasserbelastung per os, per rectum und am nüchternen Tier eine ausgesprochen diuretische Wirkung, die bei den Trinkversuchen ihr Maximum in der dritten und vierten Stunde erreicht. Eine Blutdrucksteigerung tritt nicht ein. Die Wirkung ist spezifisch. Rindenextrakte erweisen sich wirksamer als Extrakte der Markschiebt. Der Angriffspunkt ist nach LINDBERG wahrscheinlich die Niere, nicht die Nerven der Niere. Am Kaninchenohr zeigten die Extrakte auch eine geringe gefäßerweiternde Wirkung.

Mit dem Hyposthenurieproblem beschäftigt sich eine neuere Arbeit von KORÁNYI. Seine ursprüngliche Auffassung, derzufolge die Hyposthenurie darauf beruht, daß die Nieren die Fähigkeit verlieren, einen Harn mit einer molekularen Konzentration zu bereiten, die von der molekularen Konzentration des Serums sehr verschieden ist, will KORÁNYI nur noch für einen Teil der Fälle aufrecht erhalten. Eine Pseudohyposthenurie liegt bei extrarenaler Retention (Ödeme, Leberkrankheiten) vor. Die Unterscheidung wird durch intravenöse Injektion des harnpflichtigen Stoffes oder, noch besser, durch den Hypophysen-Antidiurese- und Konzentrationsversuch ermöglicht. Das Hypophysin macht die latente Konzentrierungsfähigkeit der Niere manifest, eine äußerst wichtige Tatsache, auf die unten, bei der Besprechung der Modifikationen des Wasserversuches, noch ausführlicher zurückzukommen sein wird. Die Hyposthenurie bei Reduktion des gesunden Nierengewebes beruht nach VOLHARD nicht auf osmotischer Schwäche, sondern auf maximaler Leistung des Nierenrestes. Auch hier müßte dann der Pituitrinversuch eine verminderte Diurese und eine verstärkte Konzentration ergeben. Eine weitere Form der Hyposthenurie wäre möglich durch Impermeabilität der abführenden Harnwege, z. B. durch langes Verweilen des Harns in einer erkrankten Harnblase und dadurch bedingte Rückresorption von Molen (cystogene Diffusionshyposthenurie). Schließlich wäre noch die Möglichkeit einer durch pathologische Permeabilität erzeugten renalen Diffusionshyposthenurie zu erwägen, die durch Diuretica (schnellere Beseitigung des sezernierten Harnes aus dem Nierenparenchym) beeinflussbar ist.

b) Der Wasserhaushalt.

Über die weitverzweigten theoretischen Fragenkomplexe des allgemeinen Wasserhaushaltes sollen nur einige wenige Arbeiten von Bedeutung hier Platz finden, denn die neueste Literatur auf diesem Gebiete ist zu umfangreich.

HELLER bestimmte bei Kranken und Gesunden durch Urin- und Gewichtskontrolle den Grad der extrarenalen Wasserabgabe im Rahmen des Gesamtwasserhaushaltes. Er bestätigte dadurch aufs neue, daß die wasserregulatorische

extrarenale Wasserabgabe ein sehr wesentlicher Faktor des gesamten Wasserstoffwechsels ist.

Die Beziehungen des *unmerklichen Gewichtsverlustes* zum Stoffwechsel und Wasserhaushalt behandelte EIMER. Er wurde durch die Feststellung von BENEDICT, daß der unmerkliche Gewichtsverlust in der Regel parallel der Größe des Grundumsatzes geht, veranlaßt, diese beiden Faktoren in Abkühlungsversuchen zu prüfen. Bei einer Reihe von Gesunden fand sich nach Abkühlung in eindeutiger Weise eine, wenn auch nur vorübergehende Steigerung des Grundumsatzes um 10—15%, dagegen eine mehr oder minder ausgesprochene Herabsetzung des unmerklichen Gewichtsverlustes durch Verminderung der Hautwasserabgabe. Somit ist die BENEDICTSche Feststellung durchaus nicht allgemein gültig, sondern Grundumsatz und unmerklicher Gewichtsverlust können sich nach Abkühlung in ihrer Größe sogar divergent verhalten bzw. verschieben. Dagegen stellte EIMER auf eine über den ganzen Tag verteilte erhöhte Flüssigkeitsaufnahme ebenso wie unmittelbar nach einer einmaligen größeren Flüssigkeitszufuhr ein Ansteigen des Ruhengewichtes und des unmerklichen Gewichtsverlustes fest. Die extrarenale Wasserabgabe spricht also auf Veränderungen im Wasserhaushalt an.

Über *die hormonale Beeinflussung des Wasserhaushaltes* verbreitete sich MOLTOR in einem Fortbildungsvortrage. Es gibt wohl kaum ein Hormon, welches nicht in den Wasserhaushalt eingreift, jedoch läßt sich der Wasserstoffwechsel immer nur nach zwei entgegengesetzten Richtungen hin beeinflussen, nämlich im Hinblick auf die Änderung der Stromrichtung vom Blut in die Gewebe und umgekehrt. Der adäquate Reiz für das den Wasserhaushalt regulierende Wasserzentrum ist der jeweilige Wassergehalt des Blutes. Die Hydrämie wird in den Mittelpunkt der Wasserbewegung gestellt, eben als spezifischer Reiz auf ein nervöses Zentralorgan.

Sehr viel ist in den letzten Jahren über *die Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch die Leber* gearbeitet worden. Von klinischem Interesse erscheint mir nur eine Untersuchung von BERGMARK über die Wasserausscheidung bei Erkrankungen der Leber. Bei akuter Hepatitis war die Wasserausscheidung auf dem Höhepunkt der Erkrankung verzögert. Eine Rückkehr zur normalen Wasserausscheidung trat schon zu einer Zeit ein, in der ein Rückgang des Ikterus noch nicht zu bemerken war. Bei malignen Fällen war die Wasserretention besonders hochgradig. Bei Cholelithiasis blieb der Wasserversuch unverändert gegenüber dem normalen Ausfall. In zwei Fällen von atrophischer Lebercirrhose war der Wasserversuch verzögert, und zwar schon zu einem Zeitpunkte, bevor ein Ascites nachweisbar war. Bei zwei Fällen von hypertrophischer Lebercirrhose war die Diurese höher als normal. Die Starrheit der Ausscheidung bei Carcinom der Leber ist vieldeutig, da auch bei anderen Erkrankungen, die zu ähnlicher Kachexie führen, der gleiche Befund erhoben wurde. Bei kardialer Stauung fand sich bei Besserung der Kreislaufdekompensation auch eine Besserung der Ausscheidungsverhältnisse.

Das Thema Leber und Wasserdiurese hat ja noch an Bedeutung gewonnen durch die in den letzten Jahren klinisch so gut bewährte Lebertherapie der perniziösen Anämie und anderer Blutkrankheiten. Die Lebermedikation läßt ja auch gewöhnlich eine recht wesentliche diuresefördernde Wirkung nicht verkennen. Ich habe darüber in meiner vor zwei Jahren erschienenen Arbeit über den Wasserversuch bereits eingehend berichtet.

Von besonderem Interesse für unsere speziellen Erörterungen ist die wesentlichste Störung des Wasser- und Salzhaushaltes bei Herz- und Nierenkranken: *das Ödem*. Ich verzichte hier im Hinblick auf die Raumknappheit auf die Wiedergabe aller theoretischen Arbeiten, auch der sehr wertvollen neueren physikalisch-chemischen und kolloidchemischen Forschungen über die Ödemgenese und Ödem-ausschwemmung. Als von unmittelbarer Bedeutung für die funktionelle Nieren-diagnostik sollen lediglich die Untersuchungen über die Ödemdiagnostik hier wiedergegeben werden, also vor allem die neueren Arbeiten über die Bedeutung und den weiteren Ausbau der bekannten Quaddelprobe von D'ALDRICH und McCLURE.

Über ihre Erfahrungen mit dieser Probe berichten ausführlich EISNER und KALLNER. Sie untersuchten zunächst normale Fälle und berücksichtigten dabei verschiedene Körperlagen. Dabei wurde ein wesentlicher Einfluß der Körperhaltung auf den Ausfall der Quaddelprobe nicht gefunden. Die durchschnittliche Quaddeldauer von 47 Versuchen betrug 66 Minuten mit einer Schwankungsbreite zwischen 40 und 85 Minuten. Bei 11 untersuchten gesunden Personen fand sich nach Anlegung einer BIERschen Stauung 9mal eine Verkürzung der Quaddeldauer um 1—10 Minuten. Bei Fällen mit Ödem dagegen betrug die Quaddeldauer nur 3—38 Minuten. Einen Übergang dazwischen bilden die Patienten mit präödematösen und postödematösen Zuständen.

HEITZ und VIOLLE fanden als normale Dauer der Resorption der Quaddel auch etwa eine Stunde. Bei nephritischem Ödem und Stauungszuständen war diese Zeitdauer bis auf wenige Minuten abgekürzt. Ebenso wirkte Amylnitrit verkürzend, Adrenalin dagegen verlängernd auf die Resorptionsdauer. Klinisch ist die Probe nur zu gebrauchen, wenn kein Ödem vorhanden ist und eine Schädigung der Arterien, insbesondere der Arteriolen besteht. Bei 22 Kranken mit mehr oder weniger schwerer Schädigung der Arterien zeigte sich meist eine Verkürzung der Resorptionsdauer zusammen mit einer Verminderung der oszillogometrisch untersuchten Oszillationen. Im übrigen fanden HEITZ und GILBERT-DREYFUS auch bei einer Reihe von Lebercirrhosen verschiedener Ätiologie und Form, mit und ohne Ascites, mit und ohne Ödem der Beine, eine beschleunigte Resorptionszeit der Quaddel (10—30 Minuten), sowohl an den Beinen als auch an den Armen. Sie vermuten als Grund dafür eine Störung der Wasserbindung, der Hydrophilie der Gewebe, als Folge einer besonderen Partialfunktionsstörung der Leber.

TOFFANINI hat die Probe an 83 Patienten, darunter allerdings nur an 6 Herz- und Nierenkranken, durchgeprüft und beurteilt sie im ganzen günstig. Er fand eine normale Quaddeldauer von 50—60 Minuten, bei Nierenkranken mit Ödem-bereitschaft 32—37 Minuten, bei dekompensierten Herzleiden 31—40 Minuten. TOFFANINI will der Probe nur bei völlig unkomplizierten Herz- und Nierenleiden einen gewissen Wert zuerkennen, da sie auch bei anderen Affektionen, insbesondere bei Anämie und mit Wasserverarmung der Haut einhergehenden Zuständen, wie Darmerkrankungen, exsudativer Pleuritis usw. Abweichungen von der Norm zeigt.

In der neuesten Zeit veröffentlichten ADLERSBERG und PERUTZ eine ganze Reihe ausgedehnter Untersuchungen über die Theorie und Praxis der Quaddelprobe. Der rein theoretische Teil ihrer Ergebnisse soll hier nicht besprochen werden. Es sei vielmehr auf die Originalarbeiten verwiesen. Im wesentlichen

fanden sie folgendes: Bei kochsalzreicher Kost — Anreicherung von Wasser und Salz in der Haut — ist die Resorption beschleunigt. Auch die Gefäßerweiterung der Hautgefäße durch verschiedene Pharmaca ruft eine Verkürzung der Resorptionsdauer hervor. In einem Falle von Diabetes insipidus bestand im Durstversuch eine starke Beschleunigung der Resorption. Bei unbeschränkter Wasserzufuhr war dagegen die Resorptionszeit erheblich verlängert. Bei einem Fall von Urämie war die Quaddeldauer nur wenig verkürzt. Es wird dies dadurch erklärt, daß zur Zeit der Probe keine Ödeme vorhanden waren und daß ferner durch eine längere, strenge Kochsalzentziehung eine Hypochlorämie bestand. Bei BASEDOWScher Krankheit wurde die vorher beschleunigte Resorptionsdauer nach Behandlung mit Gynergen wieder normal. Bei Diabetes mellitus ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie bei Diabetes insipidus. Wahrscheinlich ist dieser Befund auf den großen Wasserbedarf des Organismus infolge Erhöhung des Blutzuckers und der Azidosis zurückzuführen. An normalen Versuchspersonen konnte unter streng vergleichbaren Bedingungen eine erhebliche Beschleunigung der Resorption nach Injektion von Pituitrin nachgewiesen werden. Einen ähnlichen Effekt übt die Injektion von Pituitrin auf die Resorption von echten urtikariellen Lidödemen aus. Auf Grund dieser Überlegung empfehlen ADLERSBERG und PERUTZ auch die Verwendung von Pituitrin, besonders auf endonasalem Wege, zur Behandlung von bedrohlichen Urticariazuständen.

LOWEL und TISSERAND verwendeten die Probe von D'ALDRICH und MAC CLURE als Verfahren zur Kontrolle der Entwicklung einer Phlegmasia alba dolens. Die Probe gestattet aus diesem Krankheitsbild zwei Typen herauszuschälen: 1. Ein hydrophiles, paraphlebitisches Ödem. 2. Ein anhydrophiles, postphlebitisches Ödem. Diese Unterscheidung soll für die Therapie auch von einiger Bedeutung sein. Im übrigen muß die Probe nach Abklingen des Ödems noch einige Tage lang wiederholt werden. Denn die Rückkehr der Hydrophilie, d. h. die Beschleunigung der Quaddelresorption, geht einem Rückfall voraus. Fehlt sie, so ist mit einer Abkürzung der Heilungsdauer zu rechnen.

Im übrigen machte noch RECHT mit Hilfe der Quaddelprobe Untersuchungen über den Wassergehalt der Haut bei Fettsüchtigen. Er bezeichnet das Verfahren von D'ALDRICH und Mc CLURE als ein wertvolles Hilfsmittel zur Beurteilung des Wassergehaltes des subcutanen Fettgewebes. Bei einer Reihe Fettleibiger — Hydrolipomatose — ist die Resorptionszeit verkürzt infolge abnorm hohen Wassergehaltes des Gewebes. Dabei bestehen große regionäre Unterschiede, die bei normalen Versuchspersonen fehlen. Außerdem deuten typische Tagesschwankungen bei manchen Fettsüchtigen auf eine Kreislaufinsuffizienz ohne andere Symptome hin. Bei Magersucht war die Hautresorptionszeit verlängert, entsprechend einem niedrigeren Wassergehalt des Unterhautfettgewebes.

In der Kinderpraxis haben BARANSKY und BUSSEL Erfahrungen mit der Quaddelprobe gesammelt. Nach ihren Ausführungen sind dabei folgende Faktoren zu berücksichtigen: 1. der onkotische Druck der Gewebe. 2. Der Zustand der Capillaren. 3. Der Druck in den Capillaren. Zur Prüfung des onkotischen Druckes in den Geweben wurden 0,3—0,75 Pituglandol subcutan injiziert. Darauf erfolgte eine Herabsetzung der Diurese und eine Verschiebung derselben auf extrarenale Wege. Die ALDRICHsche Reaktion schien abgekürzt. Temperatursteigerung durch Eintauchen eines Armes in Wasser von 50° — Capillarprüfung! — ergab ebenfalls eine Verkürzung der Reaktion. Zur Prüfung

des Druckes in den Capillaren wurden 5 mg Ephetonin subcutan injiziert. Darauf trat eine Verlängerung der Quaddeldauer ein. Nach dem Urteil der beiden Untersucher besitzt die Reaktion bei älteren Kindern klinischen Wert, doch muß betont werden, daß sie der Wasserbilanz gleich auch individuellen Charakter trägt.

Mit zwei ähnlichen Methoden arbeitete in der allerneuesten Zeit LEGA, nämlich mit der PETERSENSCHEN Probe: Prüfung des refraktometrischen Index der Cantharidenblasenflüssigkeit und mit der LEEDESCHEN Probe: Hervorrufen von Hautblutungen durch Stauung. Diese Proben wurden an 10 Fällen chronischer Nierenerkrankungen ausgeführt und ihr Ausfall mit den klinischen Daten in Parallele gesetzt. Es zeigte sich, daß der „Permeabilitätsindex“, d. h. das Verhältnis des refraktometrischen Index der Cantharidenblasenflüssigkeit zu dem refraktometrischen Index des Serums bei Nephritiden durchweg erhöht war. Die Zeit bis zur Bildung einer Blase, bzw. bis zur Bildung von Entzündungen zeigte Schwankungen. Jedenfalls war der „inflammatorische Index“ bei Fehlen von Ödemen niedrig, bei Bestehen derselben hoch. Stauungsversuche ergaben zu unsichere Resultate, um aus ihnen Rückschlüsse auf eine abnorme Brüchigkeit der Capillaren zu ziehen.

c) Der Wasserversuch.

Die neueren Ergebnisse der VOLHARDSCHEN Probe nehmen naturgemäß den breitesten Raum in diesem Kapitel ein.

Vorauszuschicken sind zweckmäßig einige theoretische Arbeiten speziell über das Verhalten der Blutverdünnung nach dem Wassertrinken, Untersuchungen, die schon vor längerer Zeit insbesondere von MARX und LEBERMANN in Angriff genommen worden waren. Ich verweise zur Orientierung darüber lediglich auf meine zusammenfassende Darstellung in Band 38 der Ergebnisse und zitiere im folgenden nur einige neuere Arbeiten.

Von großer Bedeutung sind vor allem die Untersuchungen von RAAB über die Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes. RAAB arbeitete mit der gewichtsanalytischen Mikroblutwasserbestimmung nach BANG und untersuchte in erster Linie den Einfluß von Pituitrin, Salyrgan und Harnstoff auf die Blutkonzentration. Nach peroraler Wasseraufnahme fand er eine erhebliche Blutverdünnung, nach Wasseraufnahme zugleich mit Pituitrin ($1-1\frac{1}{2}$ ccm subcutan) neben einer gehemmten Diurese eine starke Blutverdünnung. Kombination der Wasserbelastung mit Salyrgan ($1-2$ ccm intravenös) verursachte dagegen eine starke Diurese und Bluteindickung. Wasseraufnahme + Salyrgan + Pituitrin hemmt wiederum die Diurese etwas und erzeugt teils Bluteindickung, teils Blutverdünnung. Wasseraufnahme zugleich mit $50-100$ g Harnstoff per os veranlaßte ebenfalls eine Diurese, dabei aber eine mäßige Bluteindickung. Schließlich zeitigte eine Kombination von Flüssigkeitsbelastung mit Harnstoff und Pituitrin eine geringere Diurese als die Harnstoffbelastung allein und dabei eine verschiedengradige Bluteindickung. In einer Ergänzung zu der RAABschen Arbeit teilte JUNKENITZ einige Selbstversuche mit, in denen er Diurese, Kochsalzausscheidung, Zahl der roten Blutkörperchen und Kochsalzgehalt des Serums einmal nach einer Vorperiode mit viel Salz und wenig Wasser, dann mit viel Wasser und wenig Salz bestimmte. „Regelmäßigkeiten im Blute, die man für den Eintritt der Diurese verantwortlich machen könnte, sind nicht festgestellt worden.“

Von großer Wichtigkeit sind die Mitteilungen von KLEIN und NONNENBRUCH über das Verhalten der Erythrocyten des arteriellen Blutes nach enteraler Wasserzufuhr. Nach intraduodener Einspritzung von 20 ccm Wasser kommt es bei dem Stoffwechselgesunden regelmäßig in 1—3 Minuten zu einer rapiden Senkung der Erythrocyten im arteriellen Blute, die 20—25% des Ausgangswertes, absolut eine Million roter Blutkörperchen und mehr betragen kann. Die Senkung erreicht 1—2 Minuten nach ihrem Eintritt das Maximum und klingt nach weiteren 2 Minuten wieder ab. Die Veränderung der Erythrocyten ist oft keine kontinuierliche, sondern läßt deutliche Schwankungen erkennen. Der Serumeiweißgehalt zeigt hierbei meist nur geringe Veränderungen, die Trockensubstanz des Gesamtblutes meist nur eine mäßige Senkung. Nach peroraler Wasseraufnahme wird die gleiche bedeutende Abnahme der roten Blutkörperchen im arteriellen Blut 5—7 Minuten nach dem Trinken beobachtet. Bei unbeeinflussten Versuchspersonen bleibt die Zahl der roten Blutkörperchen im arteriellen Blut während der Versuchsdauer vollkommen konstant. In einem späteren Zeitpunkt nach enteraler Wasserzufuhr — etwa nach 12—30 Minuten — ist sie gegenüber dem Nüchternwert meist unverändert. Im Capillarblut ist dieser Sturz entweder gar nicht oder nur schwach angedeutet. Vorherige Atropinisierung — zuweilen auch Ergotamin — unterdrückt oder schwächt den Erythrocytensturz im arteriellen Blut nach enteraler Wasserzufuhr wesentlich ab. Er fehlte zuweilen auch nach Leberschädigungen. In drei Fällen von Nephrose mit starker Ödembereitschaft war die initiale Senkung im arteriellen Blut auffallend gering. 30—60 Minuten nach der Zufuhr wurde eine neuerliche Senkung beobachtet, zugleich mit der Abnahme des Serumeiweißgehaltes. Die Senkung war auch im Capillarblut festzustellen. Sie ist wohl identisch mit der von früheren Autoren beobachteten Verdünnungsreaktion. All diese Vorgänge sind mithin vom vegetativen Nervensystem abhängig, ebenso wie von der Leber. Von Wichtigkeit ist ferner, daß das arterielle und das Capillarblut stark voneinander abweichen.

CLAUSSEN studierte den Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben an Kaninchen mit Hilfe der Hämoglobin-, Serumeiweiß(Refraktion!)- und Muskel-trockenrückstandsbestimmung, insbesondere auf Salyrganverabreichung. Wie früher MARX, konnte auch er den zweiphasigen Verlauf der Hämoglobinkurve feststellen. Das Serumeiweiß zeigt Verdünnung und Rückkehr zur Norm an, der etwa gleichlaufenden Kurve des Muskel-trockenrückstandes etwas vorhergehend. Die zwei Phasen fehlen im Pfortaderblut und sind dagegen in dem Blute der Vena hepatica stärker ausgeprägt als in dem der Vena jugularis, also wohl durch die Leberfunktion bedingt. Die Nierentätigkeit ist von der Hydrämie nicht abhängig. Das Blutwasser wird aus den Depots wieder ergänzt, wobei der Menge nach die Muskeln eine größere Rolle spielen als die Haut. Jedenfalls spielt aber die Leber im Wasseraustausch die größte Rolle.

Eine weitere Untersuchung über die Beziehungen zwischen dem Wassergehalt des Blutes und der Diurese stammt von PELLEGRINI. Er bestimmte nach Verabreichung von Wasser den Hämoglobingehalt und den kolloidosmotischen Druck im Serum mit dem Osmometer. Die Wasseraufnahme erfolgte per os und intravenös. Die Verdünnung des Blutes erreichte bei Normalen rasch nach der Injektion ihr Maximum und kehrte in 25—30 Minuten zur Norm zurück. Bei Ödematösen bleibt diese Verdünnung des Blutes weit länger, bis zu 5—6 Stunden bestehen. Nach dem Trinken liegen die Verhältnisse ähnlich, nur

dauert die Blutverdünnung entsprechend der langsameren Aufnahme des Wassers vom Magen aus länger, normalerweise etwa bis zu 2 Stunden. Der kolloidosmotische Druck verhält sich wie der Hämoglobingehalt des Blutes, d. h. er sinkt entsprechend der Blutverdünnung ab. Die Wasserausscheidung ist entsprechend dem Grade der Retention in Blut und Geweben gestört.

Auch BRAHN und BIELSCHOWSKY arbeiteten über die Änderungen des Wassergehaltes des Blutes nach peroralen Wassergaben unter Benützung der Wägemethode für die Bestimmung des Trockenrückstandes in Gesamtblut und Plasma in Kaninchenversuchen. Nach einer Wassergabe von 7 ccm pro Kilogramm Kaninchen per os, was 0,5 Liter für den Menschen entsprechen würde, fanden sie keine sichere Änderung des Bluttrockenrückstandes, wenn der Nüchternwert der 20 Stunden lang hungernden Tiere über 82% Wasser liegt. Lag er darunter, so konnte der Wassergehalt bis zu 1% steigen. Die doppelte bis vierfache Wassergabe erhöht ihn bis auf 1,5%. Nach 200 ccm steigt das Blutwasser von 83,8 auf 86%. Die geringen Blutwasserbewegungen sind denen des Gesamtstickstoffes genau proportional. In der ersten halben Stunde nach der Wassergabe nimmt der Plasmastickstoff, in der zweiten der Blutkörperchenstickstoff stark ab.

Über die Beziehungen zwischen Wasserhaushalt und Diurese machte auch REICHE eingehende Studien. Während eines Wasserversuches (Menge 1,5 Liter) nach beliebiger Vorperiode wurde der Trockenrückstand und Chloridgehalt des Plasmas und der Harnstoffgehalt im Vollblut bestimmt, und zwar vor dem Wassertrinken, 2 und 4 Stunden danach und beim Eintritt der höchsten Harnkonzentration, in anderen Fällen mit schnellerer Diurese nach $\frac{1}{2}$, 1 und $1\frac{1}{2}$ Stunden. Die Werte ließen bei Normalen gar keine Beziehungen zur Diurese erkennen, der Nüchternwert war ebenfalls ohne Bedeutung. Die Schnelligkeit der Wasserausscheidung beeinflußt die Blutbeschaffenheit nicht regelmäßig. Der Harnstoffgehalt schwankt stark und steigt bei schnellerer Harnabsonderung nie über den Anfangswert. Völlig gesetelos verhalten sich die Chloridwerte. Bei Nierenkranken fanden sich teils geringe, teils beträchtliche Veränderungen der Werte. Jedenfalls trifft man bei Gesunden und Kranken große individuelle Unterschiede. „Bestimmend ist nicht allein der Zustand der Nieren, sondern auch eine vorhandene oder fehlende Neigung des Körpers zur Wasserretention.“ Jedenfalls kann REICHE die Vorstellung, daß der Diurese eine nennenswerte Blutverdünnung, also eine Belastung der Gefäßbahn, vorausgehe oder mit ihr parallel laufe, nicht bestätigen. Er lehnt auch die Annahme ab, daß das Wasser in die Gewebe abfließe, wenigstens in den Fällen mit rascher Diurese. Die prompte Reaktion der Nieren, auch noch wenn sie krank sind, läßt eine gesteigerte Inanspruchnahme des Herzens beim Flüssigkeitstransport nicht zustande kommen. Deshalb hält REICHE auch eine reichlichere Wasserzufuhr bei labilem Herzen für unschädlich.

Nach RIOCH dagegen verursacht isotonische Salzlösung, Hunden peroral verabreicht, eine verzögerte Diurese mit geringerer Konzentration der Serum-elektrolyte und beträchtlicher Verdünnung der gesamten festen Substanzen des Blutes. Nach peroraler Wassergabe wurde fernerhin eine ausgesprochene Veränderung der Reaktion des Blutes gefunden, besonders in dem Grade der Verdünnung der gesamten festen Substanzen. Die Diuresekurve folgt aber den Veränderungen der Elektrolyte. Die Diurese bleibt regelmäßig 15 bis 20 Minuten hinter der Konzentration der Elektrolyte zurück. Die Verdünnung

der Elektrolyte im Blut soll nach RIOCH der maßgebende Faktor für die Einleitung einer Diurese sein.

Für die Theorie des Wasserversuches sind weiterhin einige Arbeiten über die extrarenalen Momente des Wasserhaushaltes von Bedeutung.

Über die Beziehungen zwischen renaler und extrarenaler Wasserausscheidung arbeitete JORES. Die Hautwasserabgabe des Normalen hat keine Beziehungen zur renalen Wasserabgabe. Bei Störungen des Wasserhaushaltes findet sich unter Ruhebedingungen keine vermehrte extrarenale Ausscheidung. Bei Wasserzulage wurde in drei Fällen ein kurz dauernder Anstieg beobachtet. Eine Einschränkung der extrarenalen Ausscheidung wurde bei Ödemen und bei großen Wasserverlusten beobachtet. Nach Euphyllin stieg die Hautwasserabgabe an, nach Salyrgan nicht, jedoch bestand hier keine absolute Gesetzmäßigkeit. Die Änderungen des Gewichtsverlustes sind Änderungen der Hautwasserabgabe, der Lungenwasserabgabe kommt für den Wasserhaushalt keine Bedeutung zu.

Auch HELLER und NATANSON beschäftigten sich in fortgesetzten Untersuchungen *mit den Problemen der extrarenalen Wasserausscheidung*. In vierstündigen Wägeversuchen wurde die extrarenale Wasserausscheidung gesunder Männer bei Bettruhe und ferner bei aufrechter Körperhaltung (Sitzen, Stehen und langsamem Umhergehen) bestimmt. Sie fanden die extrarenale Wasserausscheidung bei aufrechter Körperhaltung im Gegensatz zu früheren Untersuchungen von SEYDERHELM und GOLDBERG durchschnittlich um 51 g vermehrt, die renale deutlich vermindert. Nach Verabreichung von 1000 g Wasser oder 1000 g Wasser + 10 g Kochsalz ließen sich nahezu die gleichen Werte für die extrarenale Wasserausscheidung feststellen. Dagegen war hier natürlich die renale Ausscheidung vermehrt, aber auch beim Aufsein geringer als in der Bettruhe. Die gefundenen Zahlen für die extrarenale Wasserausschwemmung wurden in Beziehung zu den BENEDICTSchen Grundwerten gesetzt. Dabei ergab sich, daß die Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung gegenüber den Grundwerten bei Bettruhe einer 26%igen, bei aufrechter Körperhaltung einer 52%igen Steigerung des Grundumsatzes entsprechen würde. Das Verhältnis des wasserregulatorischen und wärmeregulatorischen Anteils der extrarenalen Wasserausscheidung wurde von den Untersuchern ebenfalls erörtert.

In einer späteren Untersuchung setzten sich die genannten Autoren nochmals mit den Arbeiten von SEYDERHELM und GOLDBERG polemisch auseinander, die im Liegen eine gegenüber dem Zustande des Aufseins erhebliche Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe fanden. Diese Angabe würde der als sehr wahrscheinlich anzusehenden Annahme, daß beim Gesunden, bei normaler und nicht besonders beanspruchter Wärme- und Wasserregulation die extrarenale Ausfuhr allein von der Wärmeökonomie abhängt, widersprechen. Die kritische Prüfung der Fehlerquellen ergibt, daß die Befunde SEYDERHELMS und GOLDBERGS nicht verwertbar sind. Eine Nachprüfung in 67 Fällen, Wasser- und Salzversuche bei Wägung mit genauer Personenwaage und Wägung des Urins (statt Messung), führten zu dem entgegengesetzten Ergebnis. Im Durchschnitt überstieg die vierstündige extrarenale Ausscheidung in den Nüchternversuchen um 51 g (± 20 g), in den Wasserversuchen um 51 g (± 20 g), in den Salzversuchen um 52 g (± 20 g) diejenige bei Bettruhe. Die Gleichheit der Werte in den drei Reihen beruht auf der zufälligen Personenwahl (Alter, Geschlecht,

Größe, Grundumsatz). Ein besseres Vergleichsmaß ergibt der sog. Grundwert der extrarenalen Wasserabgabe von BENEDICT und ROOT, der eine klare Parallele zum Grundumsatz zeigt. Auf diese allgemein verwertbare Weise gerechnet, übertraf in den Versuchen die extrarenale Ausfuhr im Liegen den Grundwert um durchschnittlich 31—46, im Aufsein um 66—83 ($\pm 7\%$). Die bisherigen Versuche ergaben eine durchschnittliche Differenz der Wasserbilanz im Aufsein gegenüber der im Liegen am Nüchternen von 32 (± 20), nach Wassertrinken + 345 g, nach Salzwassertrinken + 219 g.

Über die Unterschiede der Diurese nach peroraler und intravenöser Flüssigkeitszufuhr arbeitete neuerdings EPSTEIN. Nach intravenöser Injektion gleicher Flüssigkeitsmengen erfolgt im Gegensatz zur subcutanen Verabreichung fast keine Diurese beim Kaninchen. EPSTEIN untersuchte dann den Einfluß verschiedener Narkotica auf den Ablauf der Diurese nach intravenöser Flüssigkeitsinjektion. Paraldehyd, Sandoptal, Luminal fördern, Veronal und Urethan hemmen diese Diurese. Dagegen wirken nach peroraler Verabreichung von Flüssigkeit Paraldehyd und Sandoptal stark harntreibend, Veronal und Urethan steigern die Diurese mäßig, Luminal hemmt sie sogar. Diese unterschiedliche Wirkung der Hypnotica kann nicht allein auf die Nieren bezogen werden. Sie soll sich vielmehr in erster Linie auf den Austausch zwischen Blut und Geweben erstrecken. Die Steuerung dieses Stoffaustausches liegt nervösen Regulationsmechanismen ob.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Untersuchungen von GOVAERTS und CAMBIER über die Diurese nach enteraler und parenteraler Einverleibung von Wasser, die an Blasenfistelhunden ausgeführt wurden. Das Ziel der Untersuchungen war, festzustellen, durch welchen Mechanismus die Diurese nach Wasseraufnahme in Gang gesetzt wird. Die Größe der Diurese erwies sich abhängig von der Menge des getrunkenen Wassers. Nach stomachaler Zufuhr von 300 ccm Wasser war sie stärker als nach Gabe von nur 125 oder 50 ccm Wasser. Danach scheint die Ansicht, daß die Diurese von den Salzen, die im Darmtractus in dem Wasser gelöst werden, abhängig ist, widerlegt zu sein. Ebenso lehnen die Autoren auf Grund von Versuchen, in denen Paraffinum liquidum in den Magen eingeführt wurde, die Annahme ab, daß eine Diurese durch Einführung von Flüssigkeit in den Darmtractus allein schon in Gang gesetzt würde. Daß eine Diurese bewirkendes Hormon von der Darmwand geliefert wird, ist ebenfalls unwahrscheinlich, da die Ausscheidung auch schon nach Zufuhr vom Rectum oder vom Peritoneum aus bewerkstelligt wird. Das Charakteristicum dieser Diuresen ist die schnelle Resorption durch eine große Oberfläche, nachdem vorher hinsichtlich der Ionen ein Gleichgewicht zwischen dem Blute und der zu resorbierenden Flüssigkeit hergestellt ist und die Zwischenschaltung der Leber zwischen Resorption und großen Kreislauf. Mit diesem Mechanismus können die Ausscheidungen nach intravenöser Zufuhr verschiedener Flüssigkeitsarten nicht verglichen werden. Hierbei erfolgt die Diurese zwar sehr intensiv, aber verzögert und dafür anhaltender bei hohem Chlorgehalt des Urins. Außerdem wurden dabei stets shockartige Symptome beobachtet. Die Bedeutung des shockartigen Zustandes geht aus Untersuchungen mit Injektion von WITTE-Pepton hervor, bei denen eine ähnliche Diuresereaktion eintritt, deren Ausmaß aber von der injizierten Menge weitgehend abhängig ist. Daher kommen GOVAERTS und CAMBIER zu dem Schluß, daß bei der Diurese

unter physiologischen Verhältnissen nach Trinken von Wasser das Wasser selbst derjenige Faktor ist, der die Ausscheidung entscheidend bestimmt.

Hochinteressante Mitteilungen über Hypnose und Harnsekretion machte vor 2 Jahren SAHLGREN. Bei der Versuchsperson wurden die viertelstündlichen Harnportionen aufgefangen und spezifisches Gewicht, Kochsalz und Harnstoff geprüft. In Hypnose ohne Suggestion wechselte die Harnmenge zwischen 5 und 19 ccm, das spezifische Gewicht war etwa 1030; Kochsalz 2,15—2,4 g⁰/₀. Als in Hypnose 1 ccm Wasser gegeben wurde und der Versuchsperson suggeriert wurde, es wäre ein Liter und die Harnmengen würden zunehmen, vermehrte sich die Harnmenge bis zu 70 ccm in einer Viertelstunde und gleichzeitig sank das spezifische Gewicht bis auf 1005 und der Kochsalzgehalt bis auf 0,04 g⁰/₀. Wenn die Versuchsperson $\frac{3}{4}$ Liter Wasser bekam und ihr suggeriert wurden, es wären mehrere Liter, so wurde die Harnmenge beträchtlich größer als ohne Suggestion. Die Kochsalz- und Stickstoffausscheidungen gingen dabei nicht parallel. Vergleichende Untersuchungen nach Eingabe von $\frac{1}{2}$ Liter Wasser in Hypnose ohne Suggestion und mit Suggestion, daß es sich nur um einen Schluck Wasser handle, und daß die Harnsekretion sich nicht vermehren würde, ergaben tatsächlich eine Verminderung der Urinausscheidung.

Nun zur praktischen, klinischen Bedeutung des Wasserversuches! Hier sind allerdings in den letzten Jahren verhältnismäßig wenige Publikationen zu verzeichnen.

LEBERMANN hat in einer vor zwei Jahren erschienen monographischen Arbeit eine ausführliche Darstellung über den Ausfall und die Bedeutung des Wasser- und Konzentrationsversuches bei den verschiedenen Nierenerkrankungen gegeben, unter Berücksichtigung der theoretischen Grundlagen des Wasserhaushaltes und der neueren Arbeiten über die Modifikationen und den weiteren Ausbau der VOLHARDSchen Probe. Der Arbeit liegt eine ausführliche Literaturübersicht über die wesentlichsten der einschlägigen Veröffentlichungen bei.

Den Einfluß der extrarenalen Komponente auf die Nierenfunktionsprüfung untersuchte KELEMEN. Nach ihm ist die Auseinanderhaltung der extrarenalen Komponente und der wirklichen Nierenarbeit am besten durch Untersuchungen in stehender und liegender Position zu erreichen. Die wahre Konzentrationskraft der Niere ist nur in stehender Körperhaltung zu ermitteln, denn bei liegender Position wird das wirkliche Konzentrierungsvermögen der Niere durch eine Mehrausscheidung von Wasser verdeckt. Es ist auch für die Therapie wichtig zu wissen, daß bei Niereninsuffizienz mit Kompensationspolyurie eine überwiegend stehende Haltung ungünstig auf die Schlackenausscheidung wirkt. Allerdings wurden nicht regelmäßig in solchen Fällen bei Stehen, wenn eben die Kompensationspolyurie ausbleibt, Reststickstoff erhöhungen beobachtet. Es müssen wahrscheinlich die Gewebsdepots schon überfüllt sein, bis eine solche Erhöhung eintritt. Vielleicht könnte sich in solchen Fällen der LEBERMANNsche Peptonversuch besser bewähren. Daß beim Verdünnungsversuch bei extrarenaler Wasserretention, sowohl bei kardialer als auch bei renal bedingter, die Ausscheidung im Liegen viel größer ist als im Stehen, ist ja längst bekannt. Der Wasserversuch wird also bei vertikaler Lage durch extrarenale Ursachen, wie die Schwerkraft, oft ungünstig beeinflusst, der Konzentrationsversuch bei horizontaler Lage.

Auch BENCE studierte den Einfluß der extrarenalen Faktoren auf den Wasser- und Konzentrationsversuch, insbesondere den des extrarenalen Wasserverlustes durch die Haut auf die gestörte Flüssigkeitsresorption durch den Magendarmkanal bei Erkrankungen desselben, ferner der Fehlerquellen, die durch krankhaft veränderte Blutzirkulation, Veränderungen der Lebersperre, sowie innersekretorische Funktionsstörungen entstehen.

Von einigem differentialdiagnostischem Interesse sind die Wasserversuche, die KOFANOV an Kranken mit perniziöser Anämie anstellte, um Einblick in den Wasserhaushalt solcher Patienten zu bekommen, die erfahrungsgemäß zu Ödemen neigen. Die Methodik war folgende: Die Patienten wurden eine Woche lang bei gleichmäßiger Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr gehalten. Am Versuchstage bekamen sie nüchtern 1,5 Liter Wasser zu trinken. Vorher und in den ersten 3 Stunden nachher wurden sie gewogen, im Blut Kochsalz und Trockensubstanz, im Urin Menge, spezifisches Gewicht und Kochsalz bestimmt. Durch die Kurven der verschiedenen Größen gelingt es, Einblick in die renale und extrarenale Flüssigkeitsausscheidung sowie bis zu einem gewissen Grade auch in den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben zu bekommen. Kranke mit sekundären Anämien zeigten bei dieser Art der Untersuchung keine Abweichungen von der Norm. Solche dagegen mit perniziöser Anämie auf der Höhe der Erkrankung wiesen eine erhebliche Verminderung der renalen Flüssigkeitsausfuhr auf, die nur unvollkommen durch die extrarenale ausgeglichen wird. Im Stadium der Remission dagegen trat bei dieser Versuchsanordnung eine stark überschießende Flüssigkeitsausfuhr ein.

Bei Kindern unterschied PETRANYI im Wasserversuch drei Typen: Es läßt sich entweder eine der zugeführten Wassermenge entsprechende oder eine wesentlich größere Blutverdünnung oder eine Bluteindickung nachweisen. (Es wurden etwa alle 20 Minuten Hämoglobin und einmal die gesamte Plasmenge mit Brillantvitalrot gemessen.) Pneumoniekranke reagieren fast stets mit einer Eindickung. In der Rekonvaleszenz zeigte sich dagegen eine normale oder erhöhte Blutverdünnung. Die Bluteindickung wird zum Teil auf die Abnahme des onkotischen Druckes zurückgeführt. Nach nephelometrischen Untersuchungen wächst das Fibrinogen auf Kosten des Albumins, seltener des Globulins. Außerdem steigert die zunehmende Chlorretention die Wasseranziehung durch die Gewebe.

MAINZER hält für die ärztliche Beurteilung die Konzentrierungsfunktion der Niere als das wichtigste. Nach seinen Untersuchungen sinkt in manchen Fällen von fortschreitender Niereninsuffizienz die Kochsalzkonzentration des Harnes immer mehr unter die des Blutes ab, so daß die Nierenarbeit ständig zunimmt. Ferner ist bei Niereninsuffizienz der Harn stark sauer, d. h. die Konzentrierung des Wasserstoffions ist gesteigert, bzw. die des Bicarbonations unter den Blutwert verringert. Die Beurteilung der Konzentrierungs- und Verdünnungsleistung unter dem entsprechenden Gesichtspunkt mit der Plasmakonzentration ist daher nicht immer brauchbar. Sie findet ihre Ergänzung in der Tatsache von den wenigstens bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängigen Teilfunktionen der Niere. Alle Schwierigkeiten schwinden, sobald Konzentration und Verdünnung nicht auf die Plasmawerte, sondern auf den Harn des Gesunden bezogen werden.

Hier sei auch nochmals auf die oben schon ausführlich erwähnten Untersuchungen von v. KORÁNYI über das Hyposthenurieproblem hingewiesen, insbesondere auf den Begriff der Pseudohyposthenurie bei extrarenaler Retention, die von der echten Hyposthenurie durch intravenöse Injektion der harnpflichtigen Stoffe oder durch den Antidiureseversuch abgegrenzt wird, worauf wir unten noch weiter zurückkommen werden.

Über den Wasserversuch als Herzfunktionsprüfung machte BOETTNER eingehende Studien. Das von ihm angegebene Verfahren besteht in einer Verfeinerung der QUINCKESchen Nykturieprobe, vorausgesetzt natürlich, daß die Nierenfunktion intakt ist, also in der Durchführung des VOLHARDSchen Wasserversuches im Liegen und bei Bewegung. Bei Herzmuskelaaffektionen findet sich beim Wasserversuch bei Bewegung eine verminderte Ausscheidung von Flüssigkeit.

Anhangsweise sei noch erwähnt, daß ASCHNER den VOLHARDSchen Wasserversuch mit zur Therapie der Fettsucht verwertet. Der starke diuretische Reiz, der dabei ausgeübt wird, führt bei Fettsüchtigen mit Neigung zu Wasser- und Salzretention durch überschießende Ausscheidung und gesteigerte Perspiration zur Entwässerung und damit gleichzeitig zur Gewichtsabnahme. Diese Wirkung ist oft auch dann vorhanden, wenn die Ausscheidung verzögert ist und wenn während der ersten 4 Stunden ein Teil des getrunkenen Wassers retiniert wird; mit wiederholten derartigen Trinktagen läßt sich bei manchen Fällen im Verlaufe von Wochen ein erheblicher Gewichtsverlust herbeiführen.

d) Modifikationen des Wasserversuches.

Am Ende des vorigen Kapitels war bereits die Verwendungsmöglichkeit des Wasserversuches zur Herzfunktionsprüfung angedeutet. In noch höherem Maße gilt dies von bestimmten Abänderungen der Versuchstechnik der Verdünnungs- und Konzentrationsprobe, die teils neueren, teils älteren Datums sind. Daß in diesen Modifikationen der Wasserversuch als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung kardialer von renalen Funktionsstörungen, insbesondere zur Abgrenzung der Stauungsniere von primär nephrogenen Affektionen verwendet werden kann, zeigte neuerdings LEBERMANN in einer Arbeit über die Differentialdiagnose der Stauungsniere. Er empfiehlt zur Unterscheidung der Stauungsniere von einer akuten Glomerulonephritis: 1. Die Untersuchung des Harnstoffkonzentrationsvermögens der Niere, das bei den kardialen Störungen sehr gut, bei der primär renalen Form der Affektion stets mehr oder weniger geschädigt ist und darniederliegt. 2. Die Alkaliausscheidungsfähigkeit, die ebenfalls bei der Stauungsniere nicht oder jedenfalls viel weniger beeinträchtigt ist als bei Nierenentzündungen. 3. Den Belastungswasserversuch (LEBERMANN), d. h. die Kombination des Wasserversuches mit Diureticis, durch die die Oligurie Herzkranker viel eher behoben wird als die akuter Glomerulonephritiden. 4. Die Hochlagerung der Beine — KAUFFMANNscher Versuch — die ebenfalls nur die Stauungsoligurie bessert. 5. Die Prüfung der Diurese bei Aufsein und Liegen (fraktionierte Diurese nach VIOLLE und FAMULARI): Beim Aufsein zeigt die Wasserausscheidung Herzkranker im Gegensatz zu Nierenleidenden eine wesentliche Verschlechterung. Schließlich spricht für eine Stauungsniere noch das schnellere Schwinden der Nierenfunktionsstörungen

bei Beseitigung der Dekompensation, während sich genuine Nephritiden niemals so rasch reparieren.

In ganz ähnlichen Bahnen bewegen sich die Untersuchungen GOLDBRINGS über die Prognose Herzfehlerkranker auf Grund von Diureseversuchen. Er gab bei 85 Fällen von Herzfehlern mit Ödemen, nach vorheriger Digitalisierung, folgende Diuretica: Harnstoff, Calciumchlorid, Calciumlactat, Ammoniumchlorid, Ammoniumnitrat, Novasurol bzw. Kombinationen dieser Mittel. Die besten Erfolge lassen sich durch eine Kombination von Novasurol mit Ammoniumchlorid erzielen. In 93% der Fälle wurde auf diese Weise eine befriedigende Diurese erzielt. Ähnliche Diuresen ruft auch Theophyllin hervor. Ohne Effekt waren Harnstoff, Calcium und Diuretin.

Unter den genannten Modifikationen der VOLHARDSCHEN Probe hat der Belastungswasserversuch nach LEBERMANN wohl die eingehendste Bearbeitung gefunden. Mit der Wasserbelastung wurden schon alle möglichen, die Harnabsonderung fördernden Stoffe kombiniert. So untersuchte LOMIKOWSKY den Einfluß von Wasser- und Salzlösungen auf die Nierenarbeit an Hunden mit Harnleiterfisteln. Den Tieren wurden jeweils 400 ccm destilliertes Wasser, 0,9%ige Kochsalzlösung, 2,7%ige Kochsalzlösung, RINGER- und LOCKESCHE Lösung mit der Schlundsonde verabreicht. Bestimmt wurden die Urinmengen für die Dauer von 3 Stunden sowie der Chlorgehalt in Urin und Blut. Die Blutchlorwerte zeigten nur geringe Schwankungen. Bei dem Versuch mit destilliertem Wasser war die Ausscheidung bereits in der zweiten Stunde überschießend, bei den Salzlösungen dagegen verzögert. Am stärksten diuretisch wirkte noch die RINGER-LOCKE-Lösung.

STOCKTON verglich die diuretische Wirkung von Wismut, Digitalis und Theophyllin miteinander bei Patienten mit kardialen Ödemen. Wismut zeigte sich den beiden anderen Medikamenten, wenn sie einzeln verabreicht wurden, überlegen, war aber geringer wirksam als die Kombination von Digitalis mit Theophyllin. Wismut verursacht auch einen Anstieg des Kochsalzgehaltes in Blut und Urin sowie des Harnstoffgehaltes im Urin, während der Harnstoffgehalt des Blutes sinkt.

Über den Einfluß des Coffeins auf die Diurese beim Menschen arbeitete LIE. Er fand beim gesunden Menschen nur einen geringen diuretischen Effekt in bezug auf die Wasser- und Chlorausscheidung. Beim Belastungswasserversuch — Verabreichung von 1000 ccm Trinkwasser mit und ohne 0,50 g Coffein — wird in beiden Fällen etwa 60% des Wassers in den ersten beiden Stunden ausgeschieden. Bei möglicher Trockenheit 67 Stunden vor dem Versuch ist der diuretische Effekt noch geringer als bei normaler Wasserzufuhr. Der Körper war aber so an Wasser verarmt, daß Verabreichung von 2800 ccm Wasser innerhalb 3 Stunden keine Diurese hervorrief. Bei Eingabe von 1000 ccm 1%iger Kochsalzlösung mit und ohne Coffein bewirkte Coffein eine beträchtliche Steigerung der Wasserausscheidung — bei der Anfangsdiurese etwa 250 ccm über den Kontrollwert — die dann im Verlauf von mehreren Stunden allmählich abklingt. Die Bedingungen liegen dann ähnlich wie beim pathologischen Ödem. Bei Eingabe von 10%iger Kochsalzlösung bewirkt Coffein nur, daß die Diurese etwas rascher in Gang kommt. Die Chlorausscheidung wird durch Coffein außerordentlich gesteigert bei Eingabe von 1%iger Kochsalzlösung, auch wenn diese Lösung schon am Tage vor dem Versuche gegeben wurde. Bei stärkerer

Diurese kann die Konzentration des Kochsalzes sinken, während die absolute Menge ansteigt.

Weiterhin fand LIE, daß nach intramuskulärer Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm Pituitrin die Steigerung der Wasserausscheidung unterdrückt, bzw. stark verzögert wird, bei gleichzeitiger Eingabe von 1000 ccm Wasser oder auch 10%iger Kochsalzlösung. Wir kommen auf die Bedeutung dieser Hypophysenversuche gleich noch zurück. Die Kochsalzausscheidung wird durch Pituitrin kaum beeinflusst, so daß eine starke Diskrepanz zwischen Wasser- und Kochsalzausscheidung entsteht. Die Coffeindiurese läßt sich also in zwei Phasen zerlegen. Der Sitz der Wirkung auf die Wasserausscheidung läßt sich noch nicht bestimmen.

Ähnliche Untersuchungen über den Mechanismus der Purindiurese und ihren Zusammenhang mit dem Wasser- und Salzsatz machte auch PREOBRASCHEVSKY, allerdings nicht am Menschen, sondern an Hunden mit Ureterfistel, bei dreistündiger Versuchsdauer. Im Trinkversuch sondert die Niere gleichförmig ab, das Chlor im Blut steigt parallel dem Harnchlor. Coffein wirkt hier nicht immer diuretisch, zuweilen senkt es sogar die Harnmenge. Theobromin steigert Harnmenge und Chlorgehalt hier stets. Destilliertes Wasser beschleunigt die Diurese von allen Lösungen am meisten. Nach Zufuhr isotonischer Kochsalzlösung steigt der Chlorspiegel im Blut über den Wert der Trinkversuche, wird aber niedriger im Harn. Coffein treibt auch hier Salz und Wasser aus und erniedrigt den Blutchlorspiegel, ebenso wirkt Theobromin, doch etwas schwächer. Jedenfalls ist die Wirkung der Purinkörper nicht einheitlich, sondern sie richtet sich nach den im Organismus vorliegenden Verhältnissen des Wasser- und Salzsatzes: Bei künstlich herabgesetzter Kochsalzkonzentration steigern, bei künstlich erhöhter senken sie dieselbe. Man ist berechtigt, von einer Fähigkeit der Purinkörper zu sprechen, den Wasser- und Salzsatz bei gestörtem Gleichgewicht zu regeln, eben in dem oben ange deuteten Sinne.

Über eine andere Modifikation des Wasserversuches, den KAUFFMANNschen Versuch mit Hochlagerung der Beine, liegen zwei neuere Mitteilungen vor. RUF, der für chirurgische Zwecke vergleichende Herzfunktionsprüfungen anstellte, gibt ihm den Vorzug vor allen anderen geprüften Verfahren: Dem Atemhalteversuch, der Puls- und Blutdruckmessung nach körperlichen Anstrengungen, der Puls- und Blutdruckbeobachtung nach Arterienkompression.

EUFINGER und SPIEGLER prüften an 50 Frauen den Ablauf des KAUFFMANNschen Diureseversuches vor und nach der Menstruation und konnten so in 47% der Fälle einen Zustand erhöhter Ödemereitschaft nachweisen. Indes waren die dabei gefundenen Ausschläge der Diureseveränderungen unregelmäßig.

Von großer Bedeutung wurde in der neuesten Zeit der *Hypophysenwasser-versuch*, d. h. die Verwertung der Hypophysenantidiurese, der Diuresesperre auf Hypophysenhinterlappenextrakte, für die Nierendiagnostik. Es wurde bereits oben erwähnt, daß mit Hilfe der Hypophysenprobe v. KORÁNYI eine Pseudohypostenurie von einer wirklichen Konzentrationsinsuffizienz der Nieren abgrenzen will, offenbar also dieselbe Verwendungsmöglichkeit der Hypophysenhinterlappenextrakte im Auge hat wie KERPPOLA, der auf diese Weise die echte von einer nur sog. scheinbaren Niereninsuffizienz unterscheiden will, bei welcher letzterer auf Pituitrin noch das vorher nicht gefundene Konzentrationsvermögen der Nieren aufgedeckt wird. Bei der echten Niereninsuffizienz

bleibt dagegen das Pituitrin ohne jeden Einfluß auf die Hyposthenurie beim Wasserversuch.

LEBERMANN hat sich in mehreren Arbeiten mit dieser Probe beschäftigt, die Literatur über den Angriffspunkt der Hypophysenantidiurese im Zusammenhang besprochen und größere Erfahrungen an klinischem Material gesammelt. Die Blutverdünnungskurve verläuft nach Hypophysininjektion trotz der Diuresesperre ganz ähnlich wie beim normalen Wasserversuch, der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben ist also nicht stärker gestört. Das spricht nach LEBERMANN dafür, daß der Angriffspunkt dieser Diuresesperre in erster Linie an der Niere selbst zu suchen ist, ein Standpunkt, der auch von TRENDELENBURG u. a. seit langem vertreten wird. Mit der Antidiurese ist naturgemäß eine Erhöhung der Konzentrierungsleistung verbunden. Doch trotzdem ist die Hypophysinprobe nach LEBERMANN kein vollwertiger Ersatz für den Durstversuch, da sie, insbesondere bei Nierenerkrankungen, nicht die höchsten, in der Konzentrierungsperiode erreichten Werte der Harndichte erzielt. Bei schweren Fällen von Niereninsuffizienz konnten Hypophysenhinterlappenpräparate nie eine Konzentrationssteigerung erzielen. Die Diagnose einer Niereninsuffizienz kann also dadurch erhärtet werden, in gleichem Sinne auch die Prognose. Dagegen beobachtete LEBERMANN noch nie eine sog. scheinbare Niereninsuffizienz im Sinne KERPPOLAS, bei der die Hypophysenprobe noch das Eindickungsvermögen der Ausscheidungsorgane zu steigern imstande sein soll. Solche Fälle sind jedenfalls außerordentlich selten zu treffen.

Es ist unmöglich, hier all die Arbeiten auch nur zu zitieren, die sich mit der Theorie der antidiuretischen Wirkung des Hypophysenhinterlappenauszuges beschäftigen. Ich verweise nur auf die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin aus dem Jahre 1930, in denen das Thema eingehend erörtert ist.

Als von einigem klinischem Interesse soll nur eine Arbeit von POULSSON noch besprochen werden. Er geht von der Anschauung aus, daß das Pituitrin eine peripher ausgelöste Wirkung auf den Wasserhaushalt des Organismus ausübt. Der Effekt beruht zum Teil auf dem Einfluß des Hormons auf die Capillaren, hat jedoch seinen Hauptsitz in den Nieren, wo er nicht von Kreislaufveränderungen begleitet wird. POULSSON studierte zunächst die Einwirkung des Pituitrins auf den Wasserstoffwechsel des nüchternen Menschen ohne Belastung mit Wasser. Dabei zeigte sich, daß im Blut von Hungernden keine regelmäßige Wasserverschiebung — bestimmt durch Untersuchung von Plasma eiweiß und Hämoglobin — nach Injektion von Pituitrin stattfindet. Ebenso wenig wird die bereits an sich niedrige Diurese beeinflusst. Bei gleichzeitiger Belastung mit Wasser tritt eine erhöhte Hydrämie und gehemmte Diurese ein. Zwingende Schlüsse über den Zusammenhang zwischen Hydrämie und Diurese lassen sich aus diesen Versuchen nicht ziehen. Deshalb wurde in weiteren Tierversuchen die Ausscheidung von Kreatinin und Sulfaten beobachtet. Die Berechnung des Glomerulusfiltrates und der Rückresorption in den Tubulis geschah nach MAYR. Es ergibt sich, daß die Filtratmenge unverändert bleibt, die Rückresorption nimmt jedoch unter Pituitrinwirkung stark zu, während die pro Minute filtrierte Harnmenge fast konstant ist (Vergleich von Harn- und Blutanalysen). POULSSON glaubt aus seinen Versuchen schließen zu dürfen, daß die Rückresorption von Wasser in den oberen Teilen der Tubuli erfolgt

und daß dadurch die Differenz der Harnstoffkonzentration zwischen Tubulis und Blutplasma um so größer wird. Nach seiner Ansicht können alle physiologischen Schwankungen der Diurese durch veränderte Rückresorption in den Tubulis erklärt werden.

e) Feste Stoffe insgesamt.

Auf die Ausscheidung der festen Stoffe insgesamt im Harn ist oben bereits bei der Besprechung der allgemeinen Gesichtspunkte über die Diurese ausführlich hingewiesen worden. Es bleibt hier nur noch einiges nachzutragen über die Gesamtheit der molekular bzw. in Ionenform gelösten Substanzen im Blut, wie sie durch die Kryoskopie, die Messung der Gefrierpunktserniedrigung erfaßt werden können. Die in der letzten Zeit hierüber erschienenen Publikationen sind sehr spärlich, woraus schon hervorgeht, daß man dieser einfachen Nierenfunktionsprüfung nicht mehr die gleiche Bedeutung beimißt wie vor einem Jahrzehnt oder noch früher. Vielleicht zu Unrecht. Das besagt auch eine schon ältere Arbeit von JONES, der der Ansicht ist, daß die Abneigung der Kliniker gegen die Kryoskopie weniger auf der Technik der Bestimmung beruhe als auf der Brauchbarkeit der Resultate infolge ungenügender Vorbereitung der Patienten. Es ist unbedingt erforderlich, den Kranken vor der Prüfung durch eine Durstperiode auszutrocknen, weil nur so die Niere zur Konzentrationsarbeit gezwungen wird und sich erkennen läßt, wie weit die Funktionsfähigkeit einer Niere gestört ist und die andere noch fähig ist, allein die Ausscheidungsarbeit für beide zu leisten. Da Indigocarmin die Resultate der Kryoskopie nicht beeinflußt, wird die Kryoskopie beider Nierenharne zweckmäßig mit der Chromoskopie kombiniert.

In fast genau dem gleichen Sinne spricht sich auch eine ganz neue Arbeit von v. ILLYÉS aus. Der genannte Autor steht zwar auf dem Standpunkt, daß keine Untersuchungsmethode für sich allein ausreichend, sondern vielmehr eine Kombination von Funktionsprüfungen erforderlich sei, wobei die persönliche Erfahrung über die Bewertung und die Fehlerbreiten von großer Bedeutung ist. Bei getrennter Nierenfunktionsprüfung bevorzugt er, genau wie JONES, die Kryoskopie zusammen mit der Indigocarminausscheidung. Bei doppelseitigen Nierenerkrankungen treten die Untersuchungen des Blutes in den Vordergrund. Hier ist wiederum die Kryoskopie die zuverlässigste Untersuchungsmethode, die aber nur bei sehr präziser Ausführung weitgehende Schlußfolgerungen gestattet. Selbst der Bestimmung des Reststickstoffes und der Xanthoproteinprobe mißt v. ILLYÉS keine so große Bedeutung bei wie den Resultaten der Kryoskopie.

Es darf hier schließlich darauf hingewiesen werden, daß FROMM und LEIPERT für die Kryoskopie einen einfachen Apparat angegeben haben, bei dem das teure BECKMANNsche Thermometer durch ein einfaches Stabthermometer ersetzt ist. Zu der Gefrierpunktsbestimmung sind hierbei nur 3 ccm Flüssigkeit notwendig. Einzelheiten über die Methodik müssen im Original nachgelesen werden.

Mehr von theoretischer Bedeutung sind die Untersuchungen LUYs über die Kryoskopie des normalen Pferdeblutes, wozu er ebenfalls eine eigene Apparatur verwendet. Er kommt aus der Durchsicht der Literatur und seinen eigenen, unter Kohlensäureabschluß vorgenommenen Versuchen zu dem Schlusse, daß aus den Mittelwerten der Literatur für das an der Luft gewonnene Serum durch

Subtraktion von 0,02—0,03% Werte erhalten werden können, die dem wirklichen Gefrierpunkt des Blutes nahekommen. Er bezeichnet den Wert von — 0,535 bis — 0,536° als den wirklichen Gefrierpunkt des Blutes.

f) Anhang: Albuminurie und Harnfarbe.

Sowohl die Kontrolle der Eiweißausscheidung als auch bis zu einem gewissen Grade die Beobachtung der Harnfarbe können einiges über die Funktion der Nieren aussagen. Sie sollen deshalb anhangsweise hier im Anschluß an die Besprechung der Ausscheidung von Wasser und festen Stoffen insgesamt abgehandelt werden, wieder unter Auswahl der klinisch bedeutungsvollen Arbeiten.

Von großem Interesse, sowohl in theoretischer als praktischer Hinsicht, sind mehrere Arbeiten von THOMAS, SCHLEGEL und ANDREWS über die Herkunft des Urineiweißes. Bei künstlich urämisch gemachten Hunden (durch Injektion einer hypertonisch gemachten Salzlösung) führt die entstehende schwere Leberschädigung wahrscheinlich zum Übertritt von Lebereiweiß in den Blutstrom. Der Urin erwies sich bei diesen Tieren frei von Bluteiweißstoffen — Präcipitinreaktion! — trotzdem die anderen Eiweißproben positiv waren! Es muß mithin blutfremdes Eiweiß in den Urin übergegangen sein. Auch mit Hilfe anderer Methoden wurde der Nachweis geführt, daß das Urineiweiß bei gewissen Nephritiden aus der Leber stammen kann.

Die Untersuchungen über die Eigenschaften des Urineiweißes ergaben dabei folgendes: Aus Nephritikerurin wurden durch Fällungsreaktionen folgende Eiweißkörper gewonnen: Albumin, Pseudoglobulin, Euglobulin. Die quantitativen Verhältnisse wechseln von Fall zu Fall. Daneben fanden sich sowohl bei experimenteller Nephritis als auch bei Nierenkranken Lebereiweißkörper. Nach der Fällung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung enthält die Mutterlauge solcher Urinfraktionen noch Pepton, das nach Annahme der Untersucher von den Eiweißkörpern abgespalten worden ist. Weiteres Pepton kann gewonnen werden, wenn man die kristallisierten Eiweißkörper dialysiert. Auch koagulables Eiweiß, das als Blotalbumin oder Pseudoglobulin identifiziert werden konnte, fand sich in den Dialysaten. Es erwies sich als toxisch für Hunde. Andere toxische Körper wurden auch aus dem Blut von Nephritikern hergestellt, im Gegensatz zu dem Blute normaler Versuchspersonen. Es wird darum vermutet, daß diese toxischen Stoffe zum Zwecke der Entgiftung an die Bluteiweißkörper gebunden werden und auf diese Weise durch die Nieren unschädlich gemacht werden. Die Albuminurie wäre mithin als eine Art Entgiftungsmechanismus aufzufassen. Denn durch Störungen im osmotischen Gleichgewicht werden auch Veränderungen im Salzhaushalt herbeigeführt, die eine vermehrte Gewebsdurchlässigkeit hervorrufen. Dadurch treten normale Zellproteine in die Blutbahn über, die sonst in den Zellmembranen zurückgehalten werden. Da diese Eiweißkörper für die Zirkulation fremd sind, werden sie eben von den Nieren ausgeschieden. Später gehen dann weitere Eiweißspaltprodukte in den Blutkreislauf über, deren einige toxisch sind und die Zeichen der Urämie hervorrufen und diese Substanzen verbinden sich in der oben angedeuteten Weise mit den Bluteiweißkörpern, um mit ihnen ausgeschieden zu werden, so daß die Albuminurie eine Schutzvorrichtung für den Organismus darstellt. Dabei stellen die Untersucher einen interessanten Vergleich aus der

Stoffwechselfathologie an: die Nephritis ist dem Diabetes vergleichbar, insoferne, als der Proteinstoffwechsel hier gestört ist, so daß die Oxydationen unvollkommen bleiben und ein Stadium gegeben ist, in dem die Eiweißprodukte giftig sind und in der angegebenen Weise abgeführt werden müssen.

TANDOWSKY fand, daß Sera von Kaninchen, die mit Glycerin-, Wasser- und Alkoholextrakten von entzündlich veränderten menschlichen Nieren vorbehandelt waren, in 133 von 152 Fällen von Nephritis eine Präcipitinreaktion ergaben. Von den 19 negativen Reaktionen betrafen 10 Fälle von chronischer interstitieller Nephritis, die eben nicht als entzündlicher Prozeß aufzufassen ist. 348 Fälle mit Albuminurie nicht renaler Genese ergaben keine Präcipitation. Extrakte aus nicht entzündlich veränderten Nieren wirkten nicht präcipitogen.

Studien über die Albuminurie bei der experimentellen Nephritis und ihre Beeinflussung durch Purinderivate machte AKUTSU. Sowohl bei der tubulären wie auch bei der glomerulären Nephritis wird in den Anfangsstadien eine geringe Spur Serum- und eine Spur Niereneiweiß allein durch die Glomeruli ausgeschieden, später werden beide Eiweißarten in erheblichen Mengen durch die Tubuli abgeschieden. Bei der Urannephritis werden Coffein und Theobromin von den Tubulis und den Glomerulis ausgeschieden, Salicyl- und Benzoesäure nur von den Glomerulis. Körperfremdes Eiweiß wird nach intravenöser Injektion, zugleich mit Serumeiweiß, nur unter Diuretinwirkung ausgeschieden, nicht auf Coffein. Uranvergiftete Tiere, die außerdem wiederholte Coffeininjektionen erhielten, erholten sich in der gleichen Zeit wie Kontrolltiere ohne Coffein, während Diuretin zum Tode führte.

Über die Entstehung der Albuminurie arbeiteten RUSZNYÁK und NEMETH. Sie durchströmten eine überlebende Hundeniere mit Ringerlösung, bis Eiweiß auftrat. Wird nun statt der Ringerlösung Serum eines Hypertoniekranken (auf das fünffache mit Ringerlösung verdünnt) in die Arteria renalis eingeführt, so enthält die Ureterflüssigkeit dabei kein Eiweiß mehr, auch nicht in Spuren. Dasselbe ist der Fall bei Verwendung von Serum eines an Nephrose leidenden Kranken. Durchströmung mit Mitteln, die die Oberflächenspannung herabsetzen — Saponin, Digitonin, Natriumoleinat — macht die Niere in reversibler Weise für Eiweiß durchlässig. Die Wirkung kann durch Calcium wieder rückgängig gemacht werden. Die Untersucher führen deshalb die Albuminurie auf ein Durchlässigwerden der Glomerulumembran zurück, wobei sie auf die niedrige Oberflächenspannung des Serums bei Nephrosen hinweisen.

Von großer klinischer Bedeutung sind die Untersuchungen von GELL über Albumin und Globulin im Blut und Harn Nierenkranker. In ihrer Arbeit sind auch ausführliche Studien über die viscosimetrischen und refraktometrischen Methoden angegeben, ebenso wie über die Aussalzung und weitere Bestimmung der Eiweißkörper. Es ergab sich, daß im Harn Nierenkranker die Albuminfraktion bei weitem überwiegt (meist um 90%), das Verhältnis: $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$ ist während des Tages bei demselben Patienten unverändert, es ist auch unabhängig von dem prozentualen Proteingehalt des Harnes. Bei allen Fällen war das Gesamteiweiß im Blute vermindert, am stärksten bei den sog. Nephrosen: An dieser Verminderung war die Albuminfraktion stets stark mitbeteiligt, die Globulinfraktion nur in geringem Umfange. Im Harn fand sich bei ausgesprochener Amyloidniere eine erhebliche Ausscheidung von Globulin. Die

Zunahme des Globulins erfolgt besonders vor dem Tode und ist als prognostisch ungünstiges Zeichen aufzufassen. Auch bei anderen Arten von Nierenerkrankungen trifft diese Regel zu. Bei akuten Nephritiden ließ sich zeigen, daß eine Wiederabnahme der Globulinfraction im Verhältnis zum Albumin mit der Besserung des übrigen, objektiven Nierenbefundes zusammenfällt. Die absoluten Werte liegen bei akuten Nierenleiden für die Albuminfraction bei 65—85%, sie steigen bei Besserung und bei Übergang in ein chronisches Stadium. Bei chronischen Fällen, besonders bei Nephrosen, liegen die Werte bei 90—95%, bei chronischer Nephritis etwas niedriger, mit der Tendenz im Endstadium zu sinken. GELL gibt in seiner Arbeit noch eine Übersicht über die verschiedenen Anschauungen, die zur Erklärung dieser Erscheinung laut geworden sind. Er lehnt die Annahme FISCHERS von der Bildung des Harneiweiß in der Niere ab zugunsten der Anschauung von der Herkunft aus dem Blute. Er diskutiert ferner die Filtrations- und Sekretionstheorie, die im großen und ganzen am besten zu den gefundenen Tatsachen paßt. Die Hypothese von MUNK über die extrarenalen Faktoren der Albuminurie lehnt er ab, da sie auf der widerlegten Voraussetzung beruht, daß im Organismus ein Übergang von Albumin in Globulin stattfinden könne. Andererseits ist es ganz sicher, daß der dauernde Verlust von Bluteiweiß durch die geschädigte Niere zu einer starken Rückwirkung auf die Vorgänge im Blut führt im Sinne einer Regeneration.

Vor kurzem veröffentlichte HARTWICH einen zusammenfassenden Bericht über die gutartigen Albuminurien und teilt darin neben den einschlägigen Literaturangaben seine eigenen Untersuchungen bei der orthostatischen Albuminurie mit, wobei er die von ihm selbst gemachte Beobachtung, daß intravenös injiziertes Kongorot wohl bei der Stehlordose, nicht aber im Liegen durch den Harn ausgeschieden wird, diskutiert. In drei Fällen konnte eine einseitige orthostatische Albuminurie mittels Ureterenkatheterismus nachgewiesen werden. Die Sportalbuminurie wird am besten mit Sauerstoffmangel bzw. Kohlensäureüberladung der Niere erklärt, auch spielen saure Stoffwechselprodukte bei ihrem Zustandekommen eine Rolle. Die Marschhämoglobinurie hängt auch mit einer Lordose zusammen, die mechanisch oder reflektorisch zu einer Zirkulationsstörung in der Niere und dadurch zum Blutzerfall führt.

Über die Anwendung der Refraktometrie zur Prüfung der Nierenfunktion arbeitete neuerdings SZILL. Die Refraktometerdifferenzen beider Uretereharne haben sich als eine den bisherigen Nierenfunktionsprüfungen gleichwertige Methode an 174 Fällen erwiesen. Die Brechungsindices allein sind von untergeordneter Bedeutung. Refraktometer- und Gefrierpunktserniedrigungs-Differenzen gehen etwa parallel, doch läßt sich aus dem ersten Wert der zweite nicht berechnen, sondern nur abschätzen. Von Bedeutung sind nur Refraktometerdifferenzen von 0,0022 an. Ungeeignet für derartige refraktometrische Untersuchungen sind „Blasen-, Residual- und Retentionsharn“, der Urin von Diabetikern, Urine nach reflektorischer Polyurie und solche mit starkem Eiweißgehalt. Die Methode wird am besten nach vorherigem Dursten ausgeführt und gestattet ein Urteil über die Nierenfunktion bereits aus einigen Tropfen Uretereharn.

Schließlich sind in der letzten Zeit eine ganze Reihe von Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Eiweiß im Urin angegeben worden, von denen hier nur einige wenige erwähnt werden sollen.

SPANIER hält die Probe von ROBERTS und STOLNIKOW (modifiziert von BRANDBERG), die auf der HELLERSchen Ringprobe mit Salpetersäure beruht, für exakter als die Bestimmung nach ESBACH. Sie ist jedoch durch die Notwendigkeit der Herstellung von sehr vielen Harnverdünnungen umständlich und zeitraubend. Deshalb schlägt SPANIER vor, statt der Harnverdünnung entsprechende Verdünnungen des Reagens vorzunehmen, die jederzeit vorrätig gehalten werden können. Er benützt das von JOLLES modifizierte SPIEGLERSche Reagens: Hydrargyr. bichlorat. corros. 10,0, Acid. citric., Natr. chlorat. $\bar{a}\bar{a}$ 20,0, Aqua dest. 500,0, dessen Konzentration er gleich 100 annimmt und die genügt, um 0,01% Eiweiß nachzuweisen. Der unverdünnte filtrierte und mit 30%iger Essigsäure angesäuerte Urin wird über 10 Tropfen des Reagens geschichtet, wobei mit der richtigen Verdünnung der Eiweißring am Ende der zweiten Minute erscheinen muß. Da die größeren Verdünnungen spezifisch leichter sind als der Urin, wird zum Verdünnen des Reagens eine 20%ige wässrige Glycerinlösung verwendet. Aus Hunderten von Versuchen stellte SPANIER eine Tabelle zusammen, die es ermöglicht, die Eiweißwerte einfach abzulesen, nachdem die richtige Verdünnung des Reagens gefunden ist. Mit einer Verdünnung von 0,04% lassen sich Eiweißwerte von 3,50/100 ermitteln. Bei höherem Eiweißgehalt ist die Anwendung einer 2—10fachen Harnverdünnung zu empfehlen.

Über die Bestimmung nach ESBACH macht SCHULTEN neuerdings einige Mitteilungen: Es sind dabei insbesondere zwei Fehlerquellen im Auge zu behalten: 1. Die Bestimmung muß bei der Eichungstemperatur, meist bei 15°, stattfinden. Bei zu hoher Temperatur sind die gefundenen Werte zu niedrig, bei zu niedriger dagegen zu hoch. 2. Es ist erforderlich, den Harn vor der Bestimmung auf schwach saure Reaktion zu bringen, weil oberhalb eines p_H -Wertes von 7,6 das Eiweiß nicht vollkommen gefällt wird. Die Menge der zuzufügenden Säure hängt von dem Pufferungsgrade des Urins ab. Aber auch bei Berücksichtigung dieser Kautelen ist mit einem Durchschnittsfehler von 50% zu rechnen.

SAMSON berichtet über die von ihm und KAFKA früher angegebene Zentrifugiermethode zur Mikrobestimmung des Eiweiß. Die Fällung geschieht mit ESBACHs Reagens in einem dazu bestimmten Zentrifugierröhrchen, Wartezeit und Zentrifugiergeschwindigkeit sind dabei genau einzuhalten.

VOIT empfiehlt zur quantitativen Eiweißbestimmung im Harn die Methode von SCHERER-HUPPERT: Kochen mit verdünnter Essigsäure, Trocknen des abgeschiedenen Eiweiß bis zur Gewichtskonstanz, und fernerhin die Methode der Bestimmung des koagulierbaren Stickstoffs: Bestimmung des Gesamtstickstoffes und des Reststickstoffes nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure und Multiplikation der gefundenen Differenzwerte mit 6,3. Beide Methoden stimmen gut überein.

ERBEN berichtet über den Nachweis von Albumosen im Harn. Die kalten Eiweißproben-Ferrocyanwasserstoffsäure, Sulfosalicylsäure — geben auch eine starke Trübung bei Anwesenheit von Albumosen, die bei verschiedenen Erkrankungen im Harn ausgeschieden werden (ohne Nierenschädigung, wenn parenteral Eiweißabbauprodukte entstehen oder durch erkrankte Stellen des Darmkanals resorbiert werden). Für das koagulable Eiweiß ist nur die Kochprobe oder das Bestehenbleiben der kalten Fällungen bei Erhitzen beweisend.

Auch über die *Harnfarbe* sind in den letzten Jahren einige Arbeiten von Bedeutung veröffentlicht worden, um so mehr als diese Frage in sehr engem Zusammenhang mit den später in dem Kapitel über die Stickstoffausscheidung zu besprechenden Problemen der Retention aromatischer Stoffe im Blut steht.

Über das Zustandekommen der gelblichen Hautfarbe und der blassen Harnfarbe bei Niereninsuffizienz machte BECHER ausführliche Mitteilungen. Er konnte feststellen, daß die Haut der Schrumpfnierenkranken im Stadium vorgerückter Niereninsuffizienz die Harnfarbstoffchromogene enthält, und zwar offenbar die gleichen, die er in früheren Untersuchungen in Blut, Geweben und dem Harn von Schrumpfnierenkranken nachgewiesen hatte. Diese Farbstoffvorstufen werden durch die Einwirkung des Lichtes in die Farbstoffe selbst umgewandelt. Der Schrumpfnierenharn enthält wenig Farbstoffe, wohl aber Farbstoffvorstufen, die leicht, z. B. durch Schütteln mit Kaolin, in Farbstoffe übergeführt werden können. Die Fähigkeit, Chromogene in Farbstoffe umzuwandeln, scheint an eine intakte Nierenfunktion gebunden zu sein, sie geht also bei der Schrumpfniere verloren. Die Retention von Chromogenen in Gewebe, Blut und Haut geht parallel mit der Retention von Darmfäulnisprodukten. Daher findet sich auch bei der akuten Nephritis keine Retention von Chromogenen. Nach der Herausnahme des ganzen Darmes beim Tier ist der Urin ungefärbt, bei Ileus dagegen intensiv gefärbt. All dies spricht dafür, daß die erwähnten Farbstoffvorstufen hauptsächlich im Darm gebildet werden. Ist nur die Nierendurchblutung gestört (akute Nephritis, Stauungsniere), so wird der Harn nicht heller.

Über die von SPIRO und EGG angegebene Nitritreaktion (Gelbfärbung des Harns nach Zusatz von Natriumnitrit) arbeitete MERKELBACH. Die Nachprüfung an 118 verschiedenen Kranken ergab zunächst, daß ein hoher Nitritharnfarbstoffwert nur im Harne Schwerkranker vorkommt (Bronchialcarcinom, Magencarcinom, kavernöse Lungentuberkulose, Miliartuberkulose usw.). Jedoch müssen Schwerkranke nicht unbedingt eine hohe Nitritharnfarbstoffstärke aufweisen. Die Nitritfarbstoffmenge geht der Nitritfarbstoffstärke weitgehend parallel. Die Reaktion ist wahrscheinlich an die Anwesenheit polyphenolartiger, cyclischer Verbindungen gebunden, es besteht eine gewisse Beziehung zur Diazo-reaktion. Hohe Nitritfarbstoffstärke ging außer bei einem Fall von Asthma bronchiale und einem weiteren Fall von Miliartuberkulose mit erhöhter Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen einher. Medikamente (Kreosot, Thiocol, Salicyl, Diuretin) scheinen die Reaktion nicht zu beeinflussen.

Von klinischer Bedeutung sind die Mitteilungen BAURS über die Bedeutung des reduzierten Harnfarbstoffwertes für die Beurteilung der ambulant behandelten Kreislaufschwäche. Es wurden bei 220 Herzkranken durchschnittlich während eines Zeitraumes von 4 Wochen wenigstens jeden vierten Tag im 24-Stundenharn die Harnfarbstoffwerte bestimmt. Diese Werte schwankten in 166 Fällen zwischen 0,14 und 1,59, in 21 Fällen lagen sie zwischen 1,6 und 2,0, in 21 anderen Fällen zwischen 2 und 3, in 10 Fällen zwischen 3 und 4, je einmal wurden 4,26 und 6,43 gefunden. Auf Grund dieser Beobachtungen wird im Gegensatz zu HEILMEYER darauf hingewiesen, daß dessen Vorschlag, die Grenze zwischen normalem und krankhaft erhöhtem Farbstoffwert bei 1,6 anzunehmen, nur bedingten Wert hat, daß vielmehr die relativ hohen Werte zwischen 1,2 und 1,6 wohl schon als krankhaft erhöht anzunehmen sind und daß

anscheinend starke individuelle Schwankungen vorkommen. Eine Differentialdiagnose zwischen Stauungsleber und chronisch indurierter Leber bei kompensiertem Herzen mittels Harnfarbstoffbestimmung ist nicht möglich. Ein Fall stärkerer Dekompensation zeigte bei 8 Untersuchungen während der Periode starker Ödemausschwemmung nur Farbstoffwerte zwischen 0,74 und 0,5. Trotz solcher Ausnahmen wird der allgemeine Wert der Methode in keiner Weise beeinträchtigt.

WEISS beschrieb das Urorubin als einen neuen Farbstoff des Harnes, der aus seinem Chromogen bei Belichtung in Gegenwart von Sauerstoff entsteht. Er zeigt Ähnlichkeiten mit dem Urorosein, auch bezüglich der Lichtabsorption, und wird durch Amylalkohol nicht extrahiert. Zu seinem Nachweis entfärbt man den Harn mit Amylalkohol, fällt mit Bleiessig und extrahiert den Farbstoff mit phosphorsaurem Alkohol. Er ist bei Gesunden im Harn nicht nachweisbar, wird dagegen gefunden bei Diabetes, Arteriosklerose, Infektionskrankheiten und Ikterus.

Auch POPPER berichtet über einen bisher unbekanntem Farbstoff in pathologischen Harnen. Es zeigte sich, daß das Chromogen in Lysolharnen sich leicht in Äther und Essigäther löst. Mit Soda alkalisch gemachter Urin läßt sich leicht ausschütteln. Wird eine Probe des Essigäthers mit 20%iger Säure unter Erwärmen ausgeschüttelt, so geht der Körper mit prachtvoll blauer bis blauvioletter Farbe in die Säure über. Die saure Lösung des Farbstoffes wird mit Ammoniumsulfat ausgesalzen und der Farbstoff als heliotropfarbener Niederschlag erhalten. Der Körper löst sich in Alkohol. Er ist eine Farbbase und färbt sich bei Zusatz von Säuren blau, von Laugen kirschrot. Die dunkle Farbe der Phenolharnen wird auf die Anwesenheit dieses Chromogens zurückgeführt. Der Alkoholrückstand stellt ein amorphes Pulver dar, welches bisher noch nicht in Krystallen erhalten werden konnte. Die salzsaure Lösung zeigte ein charakteristisches schmales Absorptionsband in Orange. Die Analyse des gereinigten Körpers lieferte bisher kein eindeutiges Ergebnis. Der Ort der Bildung des Farbstoffes wird in die Leber verlegt. Die Reaktion im menschlichen Harn tritt nicht nur nach Phenol- und Kresolvergiftungen auf, sondern auch nach Verabreichung von Arzneimitteln, welche der Phenolgruppe angehören.

Über die quantitative analytische Erfassung des Harnfarbstoffes liegen ebenfalls eine Reihe neuerer Arbeiten vor. WEISS beschreibt in mehreren Publikationen ein dazu verwendetes Spektrometer, das zu einem Teile einem DUBOSQ'schen Colorimeter gleicht. Auf das Metallgestell des Instrumentes kommt ein Spektrometerraufsatz. Die Wellenlängenskala steht fest im Spektrum, so daß die relative Stellung zu den Linien des Spektrums auch bei Verschiebung des Okulares unverändert bleibt. Ein Handtrieb erlaubt, die beiden Spektren nebeneinander so zu verstellen, daß sie fast ohne jeden sichtbaren Zwischenraum ineinanderfließen. Die Vergleichsflüssigkeiten zu den Bestimmungen können entweder selbst bereit werden oder von der herstellenden Firma (Hellige, Freiburg i. Br.) in verschlossenen Cuvetten bezogen werden. Die quantitative Bestimmung des Harnfarbstoffes auf spektrometrischem Wege ist nur in wenigen Fällen ohne vorherige Verarbeitung des Harnes möglich.

Spektrophotometrische Harnfarbstoffmessungen stammen auch von HELLMAYER, der übrigens das eben besprochene WEISS'sche Instrument ablehnt und in Fortsetzung seiner zahlreichen früheren Arbeiten über das gleiche Thema

in den letzten Jahren neue Versuche bei Leberschädigung und bei gesteigerter Hämolyse angestellt hat. Durch Messung der Lichtabsorption in 15—20 Spektralabschnitten wurden typische Harnfarbstoffkurven von Gesunden und Kranken mit geschädigter Leberfunktion und gesteigertem Blutzerfall gewonnen. Dabei ergab sich, daß Urobilin nur einen etwa 1%igen Anteil an dem Farbwert hat, der bei Urobilinurie bis auf 10% steigen kann. Uroerythrin findet sich dagegen zu etwa 15% im normalen Urin und bis zu 50% des Harnfarbstoffwertes im Urin bei Leberschädigungen oder bei gesteigertem Blutzerfall. Auch der Farbstoffrest ist in pathologischen Fällen vermehrt. Neue Farbstoffe treten im pathologischen Harn nicht auf. Es wird vermutet, daß das Uroerythrin ein Abbauprodukt des Blutfarbstoffes ist.

Ebenfalls mit spektrometrischen Untersuchungen arbeiteten LEIKOLA und VARTAINEN. Die Farbe des Harnes — Prüfungen an 100 spektralphotometrischen Absorptionskurven bei Gesunden und verschiedenen Krankheiten — braucht in Krankheitsfällen nicht von der Norm abzuweichen. Das Urobilin kommt aber in allen Fällen in der Absorptionskurve zum Vorschein, wo es erwartet wird (Pneumonie, perniziose Anämie, Carcinom usw.). Gallenfarbstoffe, Blut, Eiweiß und Bakterien verleihen der Absorptionskurve ihr besonderes Gepräge. Die Lichtabsorption, die offenbar in der Hauptsache dem Urochrom zuzuschreiben ist, ist eine für den Harn in verhältnismäßig engen Grenzen schwankende konstante Größe, auf die selbst ein mehrjähriges Faullassen des Harnes kaum eine größere Einwirkung hat. LEIKOLA sieht in der charakteristischen Absorptionskurve und der großen Widerstandsfähigkeit des Harnfarbstoffes ein wertvolles Hilfsmittel zum Nachweis des Harnes. Dazu ist nur noch zu bemerken, daß die Harnfarbe bei saurer Reaktion allmählich dunkler wird und gleichzeitig auch die Absorptionskurve sich abflacht. Ähnliches sieht man unter der Einwirkung von hoher Temperatur oder von ultravioletttem Licht, während niedere Temperaturen ohne Einfluß darauf zu sein scheinen.

Untersuchungen über das Verhalten der Harnfarbstoffe bei Gesunden und Patienten mit Urogenitaltuberkulose machte SAHEKI. Er bestimmte den Urochromgehalt des Urins durch Colorimetrieren gegen Echtgelb GRÜBLER in einer Verdünnung von 1 : 20 000 nach Vorbehandlung des Harnes mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung. Das Urochromogen wurde von ihm nach WEISS analysiert. Es ergab sich, daß sowohl im Urin Gesunder als auch Urotuberkulöser nur wenig Urochrom und Urochromogen gefunden wurde, indes zeigten sich erhebliche individuelle Schwankungen. Zur Diagnose einseitiger Nierenstörungen eignet sich die Bestimmung dieser Harnfarbstoffe also nicht.

2. Stickstoff.

In diesem Kapitel ist naturgemäß das wichtigste die Besprechung der Ausscheidung bzw. Retention stickstoffhaltiger Eiweißabbauprodukte, insbesondere der neueren Untersuchungen über den Reststickstoff, die Purinkörper und die aromatischen Substanzen, Körper, die den größten Teil der sog. harnpflichtigen Substanzen ausmachen und in engster Beziehung zu dem Symptomenkomplex der Urämie stehen. Bevor wir uns aber diesen Fragen zuwenden, ist wohl eine kurze Einleitung über *das Serumeiweiß und seine Bedeutung für die funktionelle Nierendagnostik* vorzuschicken, soweit die Literatur der letzten

Jahre sich damit beschäftigt. Ich übergehe dabei die überaus zahlreichen Arbeiten über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Serumeiweißkörper, speziell die Untersuchungen über ihren kolloidosmotischen Druck und seine Auswirkung als bis jetzt nur von theoretischem Interesse. Wohl sind gerade in der allerletzten Zeit auf diesem Gebiete wichtige Beobachtungen gemacht und früher bestehende Unklarheiten der Lösung zugeführt worden. Indes ist die rein klinische Bedeutung dieser Forschungen noch keine so große, daß sie eine ausführliche Besprechung im Rahmen dieses Referates rechtfertigen würde. Nur Ergebnisse von unmittelbarem Interesse für den Praktiker sollen hier kurz wiedergegeben werden.

PEYRE stellt Vergleiche über den Harnstoff- und Eiweißgehalt des Serums an, wobei letzterer refraktometrisch bestimmt wurde. Die untersuchten 108 Fälle zerfallen in 4 Gruppen:

1. Eiweiß und Harnstoff normal: 30 Patienten, davon 23 mehr als 65 Jahre alt, 5 Krebskranke, sonst ganz verschiedene Erkrankungen.
2. Eiweiß normal, Harnstoff bis auf das 6fache vermehrt: 6 klassische Fälle von Stickstoffretention.
3. Eiweiß bis auf das $1\frac{1}{2}$ fache vermehrt, Harnstoff normal: 56 Fälle mit hoher Stickstoffretention und mit Lebercirrhose, meist auf luetischer Basis. Es ist eine Störung der hauptsächlich in der Leber erfolgenden Harnstoffbildung anzunehmen.
4. Eiweiß bis auf das $1\frac{1}{2}$ fache vermehrt, Harnstoff bis auf das 3fache vermehrt: 15 Fälle mit Nierenschädigung. Auch hier ist die Desaminierung beeinträchtigt, wohl infolge einer Rückstauung des Harnstoffes von der überlasteten Niere her. Diese Gruppe umfaßt übrigens außerdem noch Potatoren und starke Esser.

Vergleichende Untersuchungen über Albumin und Globulin in Blut und Urin bei Nierenkranken stellte auch GEILL an, dessen Arbeiten über die Albuminurie ja oben schon Berücksichtigung gefunden haben. Bei 11 Patienten mit Nephrose und Nephritis wurden 14 quantitative Bestimmungen von Serum- bzw. Plasmaeiweiß vorgenommen. In allen Fällen war der Gesamteiweißgehalt herabgesetzt, allem Anschein nach infolge Verminderung des Serumalbumins, das von 4—5% auf 0,8% zurückgeht. Das Globulin war höchstens ganz wenig vermindert. Bei 23 Patienten mit Albuminurie wurden 155 quantitative Bestimmungen des Harnalbumins und Globulins angestellt. Von dem Gesamtprotein macht das Albumin etwa 65—95% aus. Am größten sind die Werte bei chronischer Nephrose und chronischer Nephritis mit nephrotischem Einschlag (90%). Etwas geringere Werte zeigen Nephritiden im Stadium der Insuffizienz. Dagegen sind die Eiweißmengen bei akuten Fällen verhältnismäßig gering (65%). Eine besondere Stellung nehmen die Amyloidnephrosen ein, bei denen die Albuminfraktion auffallend gering ist (35—60%). Das Verhältnis $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$ bleibt bei stationärem Verlauf der Nierenleiden ziemlich konstant, auch im Tagesablauf, selbst wenn die Wasserausscheidung schwankt. Auch die Tatsache, daß bei akuten und chronischen Nephritiden im letzten Stadium, d. h. bei vornehmlicher Glomerulusschädigung mehr Globulin, also großmolekulares Protein ausgeschieden wird, spricht für die Annahme der Filtration des Eiweißes in den Glomerulis. Die modernen Theorien über die Ursachen werden erörtert,

dabei wird die Möglichkeit besprochen, daß infolge des Eiweißverlustes und der infolgedessen notwendigen Neubildung von Eiweiß die gewöhnlich beobachtete Verschiebung im Mengenverhältnis der Plasmaproteine zustande kommt.

FARKAS bestimmte den Gesamteiweißgehalt des Plasmas nach KJELDAHL, die einzelnen Fraktionen nephelometrisch. Er berichtet über Schwankungen der Eiweißkörperkonzentration bei einem Gesunden nach kalten Duschen, ferner auch über die Breite der normalen Tagesschwankungen. Bei kardialem Ödem wurde Hydrämie und Verschiebung nach den grobdispersen Eiweißkörpern beobachtet. Ferner wurde auch der Zusammenhang zwischen Bluteiweißbefund und Albuminurie bei Nephrose und Kachexie untersucht. Eine Umwandlung einer Eiweißfraktion in eine andere im Blute auf humoralem Wege ist nicht möglich. Bei nephrogenen Hypertonien ist der Gesamteiweißgehalt des Blutes vermehrt, auch sein Albumingehalt. Dagegen wurden bei nervösen und innersekretorischen Hypertonien normale Bluteiweißwerte gefunden.

a) Die Urämie.

Die Stickstoffretention im allgemeinen ist mit dem Symptomenkomplex der echten Urämie aufs engste verknüpft. Das Verständnis der Bedeutung der stickstoffhaltigen Abbauprodukte für die Nierenfunktion wird durch eine Einleitung über die neueren klinischen Forschungen zum Urämieproblem sehr gefördert.

Die Einteilung in eine echte und eine Pseudourämie besteht im wesentlichen heute noch, wenn auch von verschiedenen Seiten Einwände dagegen laut wurden. Eine neuere Unterabteilung ist ja durch die Untersuchungen BECHERS über die Anhäufung aromatischer Substanzen im Blut — „Coma aromaticum“ — hinzugekommen. Die Arbeiten der Straßburger Klinik — LÉON BLUM, AMBARD und ihre Mitarbeiter — haben den großen Einfluß des Chlorions bei dem Zustandekommen eklamptischer Erscheinungen dargetan. Über die Klinik der Urämie sind in den letzten Jahren im wesentlichen nur kasuistische Publikationen mit anschließenden, zum Teil recht gewagten Schlußfolgerungen erschienen. Dagegen liegen über die Genese der Urämie eine Reihe recht interessanter experimenteller Arbeiten vor, die sehr enge Beziehungen zu unserem Thema erkennen lassen.

So berichteten ENDERLEN und seine Mitarbeiter über die Folgen der Einleitung des Harns in die Blutbahn in Hunderversuchen, bei denen eine Anastomose zwischen Ureter und Pfortader oder Vena cava angelegt worden war. Die Vergiftungserscheinungen treten langsam ein. Der Reststickstoff zeigte nach der Operation eine Erhöhung auf das doppelte und fiel in 3—4 Tagen wieder ab und erreichte vor dem Tode Werte von ungefähr 200 mg%. Während bei der Ureter-Cavaverbindung ein Ikterus auftritt und die Tiere einige Tage länger leben, sterben sie mit Pfortaderanastomose bereits am 5. Tage ohne jeden Ikterus.

In ganz ähnlicher Weise arbeiteten HARTWICH und HESSEL, die indes die Urämie auch durch doppelseitige Nierenexstirpation hervorriefen. In den Vergiftungsbildern beider Eingriffe wurden deutliche Unterschiede beobachtet: Die Tiere mit Harneinleitung durch Ureter-Venenanastomose gehen bei niedrigem Harnstoff- und Indicanwert im Blute schneller zugrunde als die Tiere mit doppelseitiger Ureterunterbindung. Die Höhe des Harnstoff- und

Indicanspiegels im Blute geht der Lebensdauer parallel. Dagegen fällt die Xanthoproteinprobe auch bei den schneller zum Tode führenden Uretervenen-fisteln sehr stark positiv aus. Die Untersucher fanden bei experimenteller Leberschädigung durch Phosphor- und Morphium-Urethanvergiftung ähnliche Verhältnisse im Blute bezüglich Harnstoff-, Indican- und Xanthoproteinprobe wie bei den Uretervenen-fistelunden und da dort mehrmals noch vor nachweisbarer Niereninsuffizienz Todesfälle auftraten, nehmen sie an, daß es sich bei der Harneinleitung in die Blutbahn um eine an sämtlichen inneren Organen (Leber, Zentralnervensystem, Kreislauf) angreifende Vergiftung handelt. Der verschiedene Verlauf beider Versuchsreihen — Harneinleitung in die Blutbahn und Ureterenunterbindung bzw. Exstirpation der Nieren — macht die Annahme eines besonderen, von der Niere gebildeten Giftes wahrscheinlich. Der Kochsalzspiegel zeigt bei Ureterunterbindung und Nierenexstirpation eine fallende Tendenz, während er bei Ureter-Venenfistel gleich bleibt, evtl. sogar ansteigt. Daß das Leben bei Einleitung des Urins in die Pfortader etwas länger dauert als bei Fistelherstellung in die Vena iliaca, spricht dafür, daß die Leber den Vergiftungstod etwas verzögern kann. Sie zeigt auch deutliche anatomische Veränderungen.

Auch MARX und HEUPKE machten Versuche über die Giftigkeit des Harns. Sie suchten dabei die Frage zu lösen, inwieweit die nach intravenöser Harninjektion auftretenden Vergiftungserscheinungen eine Folge der Salzwirkung oder der Wirkung organischer Gifte sind. Sie benützten die Methode von BOUCHARD und umgingen die von HYMANS VAN DEN BERGH betonten Nachteile dieses Verfahrens, indem sie mit weißen Mäusen arbeiteten. Dort lassen sich nämlich scharfe Grenzen für die Toxizität feststellen. Die tödliche Dosis verschiedener Urine schwankte in weiten Grenzen und ist abhängig von der Konzentration und der osmotischen Spannung, aber auch von der qualitativen Zusammensetzung. So vertrugen die Tiere von einem Urin 90 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, was 5,5 l für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht entspricht, während von dem Urin eines Vegetarianers bereits 400 ccm die letale Dosis für einen Menschen darstellen würden. Diese Giftwirkung schreiben die Untersucher dem erhöhten Kaliumgehalt zu, aber auch der Gehalt an anderen Salzen und Kolloiden spielt eine beträchtliche Rolle. Bei schneller Infusion überlagert die osmotische und die Kaliumwirkung die der organischen Substanzen, die ihrerseits bei langsamer Infusion deutlicher zutage tritt. Aber auch hier spielt der osmotische Druck eine Rolle, da selbst bei einer Verlängerung der Infusionszeit um das 10fache die Giftwirkungen der Salzlösungen noch nicht um die Hälfte vermindert werden. Eine Isolierung und getrennte Prüfung der organischen Urinbestandteile und der Harnkolloide stieß auf zu große technische Schwierigkeiten. Die nach den Injektionen beobachtete Reststickstoff- und Indicanvermehrung im Serum der Versuchstiere scheint durch den Gehalt des einfließenden Urins an diesen Stoffen bedingt. Ein sicherer Nachweis von Urotoxinen im Sinne BOUCHARDS oder BRÜCKES gelang nicht. MARX und HEUPKE beobachteten ferner, daß langsame Dauerinjektionen von Urin in wenigen Tagen zum Tode führten, während tägliche einmalige rasche Injektionen größerer Mengen längere Zeit schadlos vertragen wurden. Das entspricht der Infusionswirkung hypertonischer Salzlösungen. Bei der intermittierenden Injektion kommt es selbst bei größeren Mengen weder zu einer Reststickstoff-

noch zu einer Indicanvermehrung im Serum, welche bei einer Dauerinfusion in kurzer Zeit auftreten.

PUECH und CRISTOL beschäftigten sich mit der Frage der urämischen Vergiftung. Als polypeptidämischer Index wird die Stickstoffdifferenz bezeichnet, die sich ergibt, wenn man das gleiche Serum einmal mit Trichloressigsäure entweißt, welche die Polypeptide ins Filtrat übergehen läßt und ein zweites Mal mit Phosphorwolframsäure, welche die Polypeptide mitfällt. Normalerweise beträgt dieser Index 0,005—0,02, bei azotämischen Nephritiden geht er der Höhe der Azotämie keineswegs parallel, wohl aber der Schwere der klinischen Intoxikationserscheinungen. Bei der akuten azotämischen Nephritis ist der Index relativ hoch, bei der „großen Azotämie“ am höchsten. Hier steigt er über 0,2, beim urämischen Tod über 0,3. Die Hyperpolypeptidämie ist für die nervösen urämischen Erscheinungen verantwortlich zu machen, sie gibt die unmittelbare Prognose des Kranken, die Azotämie hingegen die Prognose auf weite Sicht. Die Polypeptidämie geht der Acidose nicht parallel, sie ist also nicht gleichbedeutend mit der Retention aromatischer Säuren (BECHER, KLEIN). Neben der Undurchlässigkeit der Niere sind für die Anhäufung der Polypeptide im Blut Störungen des Eiweißstoffwechsels, der physikalisch-chemischen Veränderungen zwischen Plasma und roten Blutkörperchen verantwortlich zu machen, insbesondere scheinen die roten Blutkörperchen mit zunehmender Azotämie die höheren Eiweißspaltprodukte an das Plasma abzugeben und dadurch die Polypeptidämie zu fördern.

Schließlich diskutieren noch KLEEBERG und SCHLAPP die Möglichkeit, daß Guanidin oder Guanidinverbindungen in einer gewissen Beziehung zur Urämie stehen. Es läßt sich durch Guanidin sowohl eine Adrenalinsensibilisierung als auch eine Blutharnstoffhöhung hervorrufen. Vermehrter Guanidingehalt des Blutes scheint ein Zeichen krankhaften Eiweißstoffwechsels und schwerer Leberfunktionsstörung zu sein. Die sehr interessante Arbeit von KLEEBERG und SCHLAPP enthält eine Reihe wichtiger Einzelheiten darüber, die hier nicht näher wiedergegeben werden können.

b) Reststickstoff, Harnstoff in Blut und Urin.

Zunächst einige wenige Berichte über die Verbesserung der Reststickstoffbestimmungsmethoden und der Harnstoffanalysen.

Als Enteiweißungsmethode für die Bestimmung des Amino- und Reststickstoffes im Blute empfiehlt WILENSKI die Ultrafiltration und beschreibt dazu eine einfache Apparatur. Vergleiche mit der Reststickstoffbestimmung nach FOLIN und WU und mit der Trichloressigsäurefällung zeigen, daß das Filtrat etwas erhöhte Werte ergibt.

Eine einfache Methode der Reststickstoffbestimmung im Blutstropfen geben WINTERNITZ und STARY an. Aus der Fingerbeere werden mit einer PREGLSCHEN Auswaschpipette 0,15 ccm Blut entnommen, mit 2 ccm Wasser in ein Zentrifugierröhrchen gespült und mit 1 ccm 15%iger Trichloressigsäure gefällt. Nach dem Abzentrifugieren wird dekantiert, 2 ccm der Lösung = 0,1 ccm Blut mit 0,5 ccm Schwefelsäure nach FOLIN verascht, mit Wasser auf 17,5 ccm und schließlich mit NESSLERS Reagens auf 25 ccm aufgefüllt und kolorimetriert.

Ebenfalls eine kolorimetrische Bestimmung empfiehlt CASSUTO in Form einer Halbmikromethode. Das Blut oder Serum wird durch ein gleiches Volumen

20%iger Trichloressigsäure enteweiß, das Filtrat — 2 ccm — mit konzentrierter Schwefelsäure und Kupfersulfat verascht, alsdann wird NESSLERS Reagens zugesetzt und mit einer Lösung von bekanntem Gehalt an Ammoniumsulfat verglichen.

Auch über die Harnstoffbestimmung liegen eine Reihe neuerer Arbeiten vor, von denen nur ganz wenige hier wiedergegeben werden sollen.

Ein Mikroverfahren zur kolorimetrischen Bestimmung des Harnstoffes im Blut gibt BEATTIE an. Dixanthylharnstoff löst sich in 50%iger Schwefelsäure mit intensiv blauer Farbe, die kolorimetrisch erfaßbar ist. Die Standardlösung wird bereitet, indem man Harnstoff — 0,01%ig — mit der methylalkoholischen Lösung von Xanthydrolyd versetzt.

Ebenfalls eine kolorimetrische Methode ist die Bestimmung des Stickstoffes im Blutharnstoff durch direkte Neblerisation nach LOVNEY. 5 ccm Blutfiltrat werden mit 2 Tropfen Phosphatpuffer und 2 Tropfen konzentrierter Urease-lösung im Wasserbad 30 Minuten auf 55° erwärmt, dann in ein graduiertes Reagenzglas übergeführt und mit Wasser nachgespült, bis das gesamte Volumen 10,0 ccm beträgt. Dann wird mit 1 ccm der unten beschriebenen Gummigutt-lösung gemischt, 1,5 ccm NESSLERS Reagens hinzugefügt und mit Wasser auf 12,5 ccm aufgefüllt. Kolorimetriert wird gegen einen Ammoniumsulfatstandard der auf 50 ccm Lösung 8 Tropfen Urease und 4 ccm Gummiguttlösung enthält. Für Blut, das 50—400 mg% Harnstoffstickstoff enthält, müssen die Konzentrationen der Reagenzien etwas anders gewählt werden. Die Gummiguttlösung wird hergestellt, indem man 20 g Gummigutt in einem Kupferdrahtnetz 24 Stunden unter der Oberfläche eines mit einem Liter destillierten Wassers gefüllten Kolbens läßt, dann filtriert und das Filtrat im Verhältnis 1 : 8 verdünnt.

Vergleichende Untersuchungen des Harnstoffes in Harn und Blut mit der Hypobromit- und Ureasemethode nahmen AMBARD und SCHMID vor. Die Abweichungen betragen im Maximum + 5 und — 1,8%. Das Hypobromitverfahren gibt nach SCHMID gegenüber dem Xanthydrolydverfahren Abweichungen von nur 3,5%.

VAN SLYKE berichtet über eine manometrische Harnstoffbestimmung in Blut und Urin mittels der Hypobromitreaktion. Er bezeichnet das Verfahren als einfacher und kürzer wie die früher mitgeteilte Ureasemethode, aber für den Urin als weniger genau. Die Fehler betragen für das Blut ± 2 mg%, für den Urin ± 4 %. Im übrigen sei auf die Tabellen im Original der VAN SLYKESchen Arbeit hingewiesen.

Die zahlreichen sonstigen Arbeiten über die 5 hauptsächlichsten Harnstoffbestimmungsmethoden — Urease, Hypobromit, Xanthydrolyd, Kjeldahl, Neblerisation — bringen im wesentlichen nichts Neues, so daß wir auf ihre Wiedergabe verzichten können.

Von den Untersuchungen über *die klinische Bedeutung der Reststickstoffbestimmung im Blute* ist folgendes zu erwähnen:

Nach den Ergebnissen von CHAILLEY-BERT und PEYRE gibt es Urämiefälle ohne Anhäufung von Reststickstoffsubstanzen und speziell von Harnstoff im Blute. ROGER hat Serum von Urämiekranken durch die Ausfällung der Proteine entgiften können. Man hat auch daran gedacht, daß neben der Niere die Leber für die Entstehung der urämischen Vergiftung verantwortlich zu machen sei. Falls dies richtig ist, und falls die Leber unabgebautes Eiweiß durchläßt, ist es

unmöglich den Stand der Urämie nach dem Verhältnis Harnstoffstickstoff: Gesamtstickstoff im Harn zu beurteilen. Beziehungen zwischen dem Gehalt des Serums an Eiweiß und Harnstoff bestehen nicht. Es gibt Urämiker, bei denen er erhöht ist und solche, bei denen er normal ist. Im letzteren Falle ist aber immer das Serumeiweiß vermehrt. Bei einer dritten Gruppe sind beide Substanzen erhöht. Man muß deshalb sowohl von einer Proteinämie wie von einer Urämie sprechen. Die erstere ist durch eine stickstoffarme Diät viel schwerer zu beeinflussen. Es dürfte sich dabei im wesentlichen um einen vermehrten Umlauf von abbaureifem Organeiweiß handeln, mit dem die Leber nicht fertig geworden ist. Die Eiweißüberschwemmung kann durch Wasserretention verschleiert werden. Deshalb sollte die Bestimmung der Eiweißkörper immer mit der des Reststickstoffs kombiniert werden, um zugleich einen Test für das Verhalten von Leber und Niere zu gewinnen.

Über die Verteilung des Reststickstoffs im menschlichen Blute arbeiteten STEINITZ und SIMCHOWITZ. Dem nüchternen Patienten wurde Blut durch Venenpunktion entnommen, durch Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht und sofort verarbeitet. Über die Einzelheiten der Methodik ist die Originalarbeit einzusehen. Gleichzeitig wurde bei einem Teil der Fälle im ALLENSchen Hämatokrit das Verhältnis Blutkörperchen : Plasma bestimmt und danach der Verteilungskoeffizient des Reststickstoffs im Blut, d. h. das Verhältnis Blutkörperchenreststickstoff : Plasmareststickstoff berechnet. Weder in Fällen von normalem (unter 40 mg^o/₁₀₀ liegendem) noch bei erhöhtem Reststickstoff wurde irgendeine Gesetzmäßigkeit der Verteilung nachgewiesen. Auch bei dem gleichen Patienten wechselten die Befunde zu verschiedenen Zeiten. Man darf deshalb bei Materialmangel die Reststickstoffbestimmung auch im Vollblut statt im Serum oder im Plasma vornehmen, denn die Unterschiede in diesen Flüssigkeiten sind ja nur geringe.

PERITI untersuchte an 16 Fällen von Nephropathien (arteriosklerotische bzw. genuine Schrumpfnieren, Glomerulonephritis, Nephrose) Blutdruck, Reststickstoff und Glukosegehalt des Blutes. Ein Parallelismus zwischen Reststickstoff und Blutzucker bestand selbstverständlich nicht. Eine echte Urämie mit Hyperazotämie zeigte immer mehr oder minder hyperglykämische Werte im Gegensatz zu den Nephrosen, wo eine Tendenz zu niederen Zuckerwerten bestand. Die Beeinflussung des Blutzuckerwertes hängt bei Nierenkrankheiten von so viel Faktoren ab, daß man gesetzmäßige Verhältnisse in dieser Hinsicht schwerlich erwarten kann.

CHRISTOMONAS analysierte pathologische Sera auf die verschiedenen Fraktionen des Reststickstoffes hin. In jedem Serum wurde nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure der Gesamtreststickstoff bestimmt, in einem aliquoten Teil der Aminostickstoff kolorimetrisch nach FOLIN. Die Purine wurden nach THANNHAUSER, ebenso wurden das Gesamtkreatinin und das präformierte Kreatinin kolorimetrisch bestimmt, der Ammoniakgehalt nach den üblichen Mikromethoden und der Harnstoff nach einer etwas modifizierten Xanthhydrolmethode. Der Quotient Aminosäurenstickstoff : Harnstoffstickstoff, welcher normalerweise zwischen 0,28 und 0,45 liegt, war bei Urämiefällen, die mit einem excessiv erhöhten Reststickstoffgehalt einhergingen, sehr niedrig: 0,138. Er zeigte auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen, besonders bei Leberschädigungen und Diabetes, Abweichungen von der Norm.

Der Schluß, daß jede Steigerung des Reststickstoffes im Blute auf eine Nephritis zurückzuführen sei, ist nach ROCH ein Trugschluß. In seiner differentialdiagnostisch recht wertvollen Arbeit zählt er unter ausführlicher Beschreibung eine Reihe von Störungen auf, die zur Azotämie ohne Beteiligung der Nieren führen: Ungenügende Ausscheidung aus nervösen und reflektorischen Ursachen, durch Nebennierenwirkung, Herzinsuffizienz, Oligurie und Chlor-mangel; überschießende Zufuhr unter normalen und pathologischen Bedingungen sowie übermäßige Produktion durch Inanition, Trauma, Operationsschock, Gewebszerstörung, Hämolyse, Strahlenbehandlung, Infektionskrankheiten, Grippe, Pneumonie, Typhus, Intoxikationen, Leberschädigungen und Überfunktion der Leber. Derartige Störungen können sich zu der eigentlichen Azotämie der Nierenkranken summieren.

Differentialdiagnostisches Interesse beanspruchen ferner die Arbeiten von SIVORI über die Azotämie bei gesunder Niere. Diese Azotämie gibt einen Zustand an, der dem Auftreten von sonstigen, mit Hilfe unserer Funktionsprüfungen festzustellenden Nierenerscheinungen vorausgeht, einen Zustand, der sich in mehr oder weniger langsamer Weise vorbereitet. Für die Therapie ist es aber wichtig, die Funktionsstörungen des Organismus gleich zu Anfang zu erkennen, bevor die eigentliche Erkrankung eintritt.

Von besonderem Interesse ist es auch, daß bei Zuständen von Exsikkose die Reststickstoffwerte Höhen erreichen können, wie wir sie sonst nur bei lange dauernden urämischen Zuständen zu sehen gewohnt sind. So berichtet OERTEL über einen Fall von Cholera nostras, bei dem ein Reststickstoff von über 112 mg⁰/₁₀₀ gefunden wurde. Bei anderen Magendarmaffektionen stieg der Wert sogar bis auf 187,6 mg⁰/₁₀₀ an, offenbar infolge toxischer Schädigung der Niere. Zwei ähnliche Fälle hatten wir selbst vor etwa einem Jahre zu beobachten Gelegenheit gehabt. In beiden handelte es sich um schon lange bestehende Pylorusstenosen mit fortgesetztem Erbrechen und hochgradiger Austrocknung des Körpers.

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist vielleicht auch eine Arbeit von DE TULLIO über die stündlichen Veränderungen des Reststickstoffes und des Harnstoffstickstoffes im Blut bei Leberkrankheiten. 11 Fälle — Cirrhose, Carcinom, Lues, katarrhalischer Ikterus — zeigten, daß der Reststickstoff meist über der Norm lag. Der Harnstoffstickstoff soll dagegen in fast allen Fällen vermindert sein. Diese Erscheinungen sind um so ausgesprochener, je schwerer das Krankheitsbild ist. Während des Tages verlaufen die Schwankungen des Reststickstoffes und Harnstoffstickstoffes bei leichten Erkrankungen der Leber einander parallel. Dieses Verhältnis ist bei schweren Erkrankungen gestört. Die erste Funktion, die bei Lebererkrankungen Ausfälle zeigt, ist daher die Harnstoffbildung.

Zu der Frage der Stickstoffexkretion in den Magen und das Duodenum veröffentlichte STEINITZ eingehende Untersuchungen. Reststickstoffbestimmungen im Blutserum und Magensaft zeigten, daß bei Niereninsuffizienz der Reststickstoffgehalt des Magensaftes den des Blutserums überstieg, so daß eine aktive Sekretionstätigkeit der Magendrüsen für stickstoffhaltige Schlacken anzunehmen ist. Auch Versuche an einem Hunde mit gleichzeitiger Magen-ausheberung und Reststickstoffbestimmung im Blute vor und nach Ureteren-unterbindung bestätigten dies. Die Reststickstoffwerte im Duodenum sind

noch wesentlich höher als im Magensaft und Blut, jedoch ist das von der angewandten Methode der Reststickstoffbestimmung abhängig. Bei Enteiweißung des Duodenalsaftes mit Trichloressigsäure und Phosphormolybdänsäure gewinnt man die höheren Werte, bei Enteiweißung mit 2⁰/₀igem Eisenhydroxyd entsprechen die Werte im Duodenalsaft annähernd denen des Blutserums. In weiteren Untersuchungen an einem Fall von 24tägiger Anurie — doppelseitiger Ureterverschluß durch ein aus der Vulva fortschreitendes Carcinom — machte STEINITZ laufende klinische Beobachtungen und Blutuntersuchungen, die eine ständige Zunahme der Reststickstoff-, Indican-, Harnstoff- und Phosphatwerte zeigten. Die Chloride nahmen ab. Calcium und Alkalireserve fielen erst kurz vor dem Tode unter die Norm ab. Der nach Histamininjektion gewonnene Magensaft und auch das Erbrochene enthielten Reststickstoffsubstanzen in erhöhter Menge. Die Werte liegen erheblich über denen des Serums. Auch das spricht für eine vikariierende Ausscheidung stickstoffhaltiger Schlacken durch den Magen.

Auch FLIEDERBAUM und PIANKO bestätigen, daß die normale Magenfunktion bei Herz- und Nierenkranken erhalten ist, wenn Ödeme und Urämie fehlen. Bei erhöhtem Reststickstoff im Serum tritt eine vermehrte Stickstoffexkretion in den Magen auf. Damit sind die Befunde von STEINITZ bestätigt. In weiteren Untersuchungen verbreiten sich FLIEDERBAUM und PIANKO über die Prüfung der sonstigen sekretorischen Funktionen bei kardialen und renalen Störungen, die uns in diesem Zusammenhange hier nicht weiter interessieren.

Über *die Fraktionen des Reststickstoffes, speziell über die Harnstoffretention im Blute* sind ebenfalls mehrere Arbeiten von klinischem Interesse veröffentlicht worden.

HAYASHI studierte die Harnstoffretention im normalen menschlichen Blute mit besonderer Berücksichtigung des Harnstoffgehaltes der Erythrocyten. Er ging dabei aus von der Beobachtung, daß komplett hämolysiertes Blut mit der Ureasemethode höhere Harnstoffwerte gibt als nicht oder nur schwach hämolytisches. Deshalb rollt er erneut die von NEUBERG in positivem, von FALTA und anderen in negativem Sinne beantwortete Frage auf, ob die roten Blutzellen Harnstoff enthalten. Da die Ureasemethode nicht den gesamten Harnstoffgehalt des Blutes erfaßt, werden Kontrollen mit der Xanthhydrolmethode angestellt. Das Ergebnis war, daß der Harnstoff in großem Umfange in die Blutkörperchen einzuwandern vermag. Die Urease dringt nicht in die Zellen hinein und die roten Blutkörperchen lassen den Harnstoff nur langsam heraus diffundieren.

Mitteilungen über den Blutharnstoffgehalt und die Azidose in ihrer Bedeutung für die Prognose bei chronischen Nierenkrankheiten verdanken wir SINGER. Er ist der Ansicht, daß Azidose (verminderte Alkalireserve) bei Nephropathien eine schlechtere Prognose als Azotämie gibt, jedoch kommen auch unmittelbar infauste Fälle ohne Azidose vor. Deshalb empfiehlt es sich, zur prognostischen Beurteilung bei Niereninsuffizienz sowohl Blutharnstoff als auch Alkalireserve zu bestimmen, eine Ansicht, die auch früher schon mehrfach vertreten wurde.

Die Beziehungen des Harnstoffspiegels im Blute zur Leberfunktion bearbeitete HASE. Er bestätigte zunächst die oben schon erwähnte, von mehreren anderen Seiten gemachte Beobachtung, daß bei Nierenkranken auch Leberfunktionsstörungen festzustellen sind. Der Harnstoffgehalt des Blutes wird einerseits

durch die Funktion der Harnstoffbildung in der Leber, andererseits durch die Harnstoffausscheidung der Nieren beherrscht. Deshalb kann man auch durch Bestimmung des Harnstoffes allein nicht beurteilen, welche von diesen zwei Funktionen gestört ist. Aber wenn man Aminosäuren, Polypeptide und Harnstoff im Blute bestimmt, kann man den Funktionszustand der Leber und der Nieren beurteilen. Als Harnstoffbildungskoeffizient bezeichnet HASE das Verhältnis Harnstoffstickstoff : Summe von Harnstoffstickstoff + Aminosäurenstickstoff + Polypeptidstickstoff im Blute. Er untersuchte außerdem den Harn auf den Gesamtstickstoff, Harnstoff, Ammoniak und Gesamtsäuretitel. Die Ergebnisse sind kurz folgende: 1. Aus dem Bilde der Stickstoffverteilung im Blute kann man auf die Funktion der Leber und der Nieren schließen. 2. Ungeachtet der absoluten Höhe des Reststickstoffes vergrößert sich gewöhnlich der Harnstoffbildungskoeffizient mit der Besserung der klinischen Symptome, so daß er ganz oder beinahe zum normalen Wert zurückkehrt, während er sich mit der Verschlechterung des Zustandes immer verkleinert. Doch wenn das Harnstoffausscheidungsvermögen stark gestört ist — Schrumpfniere, Urämie usw. — ist der Harnstoffbildungskoeffizient größer als normal. 3. Bei Nephrosen ist der Reststickstoff im Blute kaum vermehrt, doch der Harnstoffbildungskoeffizient häufig so klein, daß man auf eine Funktionsstörung der Leber schließen darf. 4. Nierenkrankheiten, bei denen nur leichte Funktionsstörungen der Leber zu beobachten sind, trotz schweren Allgemeinzustandes, scheinen günstiger zu verlaufen als die mit schweren Leberstörungen. (Letztere besonders bei chronischer Nephritis, Schrumpfniere und Urämie zu beobachten.) 5. Die Veränderungen des Harns hängen in hohem Grade von der Art der Nahrungsmittel ab, besonders der stickstoffhaltigen. Mit der Verschlimmerung wird der Ammoniakgehalt oft unternormal. Die Untersuchung der Stickstoffverteilung im Blute ist bei Nierenkrankheiten also sowohl diagnostisch als auch prognostisch recht wertvoll.

Daß auch die *Verfolgung der Harnstoffausscheidung* ein Maß für die Nierenfunktion sein kann, zeigen die Untersuchungen von LEWIS und MATTISON. Kaninchen mit leichter experimenteller Nephritis zeigten eine stark verzögerte Harnstoffausscheidung, wenn noch keine Erhöhung des Harnstoff- und Reststickstoffspiegels im Blute und keine verzögerte Phenolrotausscheidung nachgewiesen werden konnte. Das Gleiche konnte an einer Anzahl von Versuchspersonen beobachtet werden, die eine leichte Albuminurie hatten, aber sonst keine Zeichen einer Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Orthostatische Albuminurien zeigen die verzögerte Harnstoffausscheidung nicht. Dagegen war sie auch bei einseitiger Nierenexstirpation viele Monate hindurch nachweisbar, auch bei normalem Ausfall der Nierenfunktionsprüfungen. Die Harnstoffausscheidung ist nach der Meinung der beiden Untersucher also eine empfindlichere Nierenfunktionsprüfung wie die üblichen Proben.

VAN SLYKE und seine Mitarbeiter untersuchten in einer ganzen Reihe von Arbeiten das Harnstoffausscheidungsvermögen der Niere im Vergleich mit anderen Massen der Nierenfunktion. Sie bezeichnen als das Blutharnstoffabscheidungsvermögen dasjenige Blutvolumen, das innerhalb einer Minute durch die Nierentätigkeit von Harnstoff befreit werden kann. Diese Größe, sinkt bei Patienten mit fortgeschrittener Nephritis stark ab. Vor allem wurde nun untersucht, wie weit die Messung dieses Faktors als diagnostisches

Hilfsmittel zur Erkennung von Nierenfunktionsstörungen mit anderen Methoden konkurrieren kann. Es wurden daher gleichzeitig untersucht: Der Harnstoffgehalt des Blutes, der Kreatiningehalt Hämoglobin, Ausscheidungsgeschwindigkeit von Phenolsulphonphthalein, und der Harnstoffkonzentrationsquotient (Verhältnis der Harnstoffkonzentration im Harn zur Konzentration im Blute). Dabei zeigte sich, daß der Abfall des Harnstoffabscheidungsvermögens sich viel früher bemerkbar macht als Veränderungen in den meisten anderen gemessenen Faktoren. Es kann z. B. das Abscheidungsvermögen schon eine Verminderung um 50% aufweisen, wenn die Phenolsulphonphthaleinausscheidung noch ganz ungestört erscheint. Dagegen kann bei Besserung einer schweren Nierenschädigung die letztgenannte Reaktion viel früher die günstige Wendung anzeigen als das Abscheidungsvermögen. Bei Harnverhaltung in der Blase ist das geringere Ausscheidungsquantum des Phenolsulphonphthaleins im Vergleich zu dem viel günstigeren Harnstoffabscheidungsvermögen des Blutes oder dem Verhältnis Harnstoff im Harn : Harnstoff im Blute diagnostisch wichtig. Sehr eng sind die Beziehungen zwischen Verlust an Hämoglobin und Harnstoffabscheidungsvermögen, doch setzt der Abfall des Hämoglobingehaltes erheblich später ein als das Absinken des Harnstoffabscheidungsvermögens. Das einfache Verhältnis Harnstoffkonzentration im Harn : Harnstoffkonzentration im Blute ist in den meisten Fällen ein ebenso guter Indikator wie das Harnstoffabscheidungsvermögen und besonders wertvoll dann, wenn letzteres infolge von Schwierigkeiten der Harnvolumenmessung innerhalb gemessener Zeiten sich nicht exakt bestimmen läßt.

Die genannten Autoren arbeiteten weiterhin über die Beziehungen zwischen Harnvolumen und Harnstoffausscheidung bei Patienten mit BRIGTHScher Krankheit. Es wurden 6 Fälle untersucht, und zwar solche mit normaler Ausscheidungsgröße (akuter Fall) und chronische, fortgeschrittene, bei denen die Harnstoffausscheidung bis auf ein Achtel der Norm gesunken war. Die Harnstoffausscheidung bei diesen Patienten zeigte die gleiche Abhängigkeit von dem Blutharnstoff und vom Harnvolumen wie beim Normalen. Der „Ausscheidungsstandard“ und das „Ausscheidungsmaximum“ erwiesen sich als gleichmäßig empfindliche Indikatoren der Nierenfunktionsprüfung bei dieser Erkrankung. Die gefundenen Werte bestätigen die Angaben von MCKAY und MCKAY, daß die Nierenfunktion um mehr als 60% abnehmen kann, ehe der Blutharnstoff über die bei Gesunden gefundenen Werte ansteigt. Daher kann, wenn man nicht gleichzeitig auch die Ausscheidungsgeschwindigkeit mit berücksichtigt, die alleinige Feststellung des Blutharnstoffes zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht ausreichen. Die stündliche Bestimmung des „Ausscheidungsstandard“ ergibt bei Normalen einen ziemlich gleichmäßigen Verlauf der Schwankungen mit einer geringen Variation in den Vormittagsstunden zwischen 9 und 12 Uhr, die also für die praktische Bestimmung der Nierenfunktion die günstigsten sind. Interessant war ein steiler Abfall des Wertes bei einer Versuchsperson unmittelbar nach einer sportlichen Anstrengung. Diese Senkung wird auf eine relative Abnahme der Nierendurchblutung während der Muskelarbeit zurückgeführt. Es werden weiterhin Werte gegeben für die Tagesschwankungen bei BRIGTHScher Krankheit, und zwar sowohl bei der hämorrhagischen Form wie bei der degenerativen und arteriosklerotischen. Eine Beeinflussung der Werte des „Ausscheidungsstandards“ durch vorangehende

Nahrungsaufnahme wurde nicht beobachtet. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die Körpergröße für die Harnstoffausscheidung nicht belanglos ist. Die errechneten Werte für das „Abscheidungsmaximum“ und den „Abscheidungsstandard“ können auf Grund der von ADDIS begründeten Annahme, daß die Ausscheidung direkt mit der Oberflächengröße variiert, für verschiedene Körpergrößen korrigiert werden. Es zeigt sich dann, daß die Werte für Kinder und Erwachsene gleich sind, auch die Werte für die „Steigerungsgrenze“, bei der das Maximum der Ausscheidungsgröße erreicht wird.

Schließlich wurde schon in früheren Jahren über die diagnostische Verwertbarkeit der *Harnstoffbestimmung im Speichel Nieren- und Herzkranker* berichtet. Auch in der letzten Zeit ist darüber wieder mehrfach gearbeitet worden. So befaßte sich STEALY mit Nachprüfungen der Methode von HENCH und ALDRICH, die die Harnstoffbestimmung im Speichel als Ersatz für die Blutharnstoffbestimmung vorgeschlagen haben. In 75 Bestimmungen an Gesunden und Kranken zeigte sich, daß beim gesunden Menschen der Harnstoffstickstoff des Klutes aus dem des Speichels ziemlich gut errechnet werden kann (Fehler: 0—1,4⁰/₀). In pathologischen Fällen wie bei Diabetes, Prostathypertrophie, Nephritis und Myokarditis ist jedoch der Unterschied zwischen dem aus dem Speichel errechneten und tatsächlich bestimmten Blutwert für Harnstoff so groß (Fehler: bis zu 200⁰/₀), daß für diese Fälle die Methode als unbrauchbar abgelehnt werden muß.

GOSMAN setzte auf dem gleichen Gebiet die Arbeiten von SIMMEL und KÜNTSCHER fort. Bei Normalen und Nierenkranken wurde der Gewebsharnstoff, der sich im Harnstoffgehalt des Speichels ausdrückt, bei Eiweiß- und Harnstoffbelastungen untersucht und gleichzeitig die Harnstoffausscheidung gemessen. Die Methodik war folgende: Die Versuchsperson kaut ein Stück Paraffin und entleert den Speichel durch ein Glasröhrchen. 5 ccm Speichel werden mit 5⁰/₀iger Sublimatlösung titriert und der Umschlagspunkt bestimmt, an dem beim Tüpfeln gegen einen Tropfen konzentrierter Sodalösung deutlich braune Wolken von Quecksilbercarbonat gebildet werden. Die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter abzüglich 0,9 und multipliziert mit 40, ergibt den gesuchten Harnstoffgehalt in Milligrammprozent. Im Harn wurde gleichzeitig die Bestimmung mittels der Ureasemethode vorgenommen. Beim Gesunden steigt nach Einnahme von 20 g Harnstoff der Gewebsharnstoff um 50⁰/₀ und mehr an, obwohl innerhalb dieser Zeit bereits $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der zugeführten Menge Harnstoff ausgeschieden ist. Innerhalb 12 Stunden ist der größte Teil des zugeführten Harnstoffs ausgeschieden, der Gewebsharnstoff ist aber auch dann noch leicht erhöht (Grenze der Norm etwa bei 65 mg⁰/₀). Nach 24 Stunden ist der Anfangswert des Speichelharnstoffs wieder erreicht. Bei Nephritikern ist der Gewebsharnstoff 12 Stunden nach der Harnstoffzufuhr und auch nach 24 Stunden noch deutlich über den Ausgangswert erhöht. Die Harnstoffausscheidung ist natürlich ebenfalls beeinträchtigt. Wichtig ist, daß man konstante Speichelharnstoffwerte auch bei Gesunden nur bei einigermaßen gleichem Wasserumsatz findet.

Über den Harnstoffgehalt des Speichels bei Niereninsuffizienz berichtet GERLI. Auch er hat die Angaben von HENCH und ALDRICH über den Parallelismus des Harnstoffgehaltes des Speichels mit dem des Klutes an der Hand eines größeren Materials (50 Fälle) nachgeprüft. Die Bestimmungsmethode

entsprach hierbei der der Voruntersucher (Titration mit 5%iger Quecksilberchloridlösung). Daneben wurden die allgemeinen klinischen Daten für Blutdruck, Urinbefund, Reststickstoff, AMBARDSche Konstante berücksichtigt. Bei nüchterner Entnahme des Speichels nach Mundreinigung fanden sich Harnstoffwerte, welche meist etwas unterhalb derjenigen des Blutes lagen und nur ausnahmsweise diese erreichten, jedoch in normalen und pathologischen Fällen einen gewissen Parallelismus erkennen ließen. Im ganzen gibt die Probe einen Anhaltspunkt, ohne jedoch die Bestimmung des Harnstoffgehaltes bzw. des Reststickstoffwertes im Blute für klinische Zwecke mit ausreichender Schärfe ersetzen zu können.

c) Ureosekretorische Koeffizienten.

Die Bestrebungen, Stickstoffretention im Blute und Stickstoffausscheidung im Urin zueinander in gesetzmäßige Beziehungen zu bringen, sind bekanntlich schon vor Jahrzehnten von AMBARD begonnen und im Laufe der Zeit von sehr vielen Untersuchern fortgesetzt worden. Die Grundlage aller ureosekretorischen Koeffizienten bildeten ursprünglich die viel umstrittenen drei AMBARDSchen Gesetze, bis in den letzten Jahren geradezu eine Unmenge ähnlicher und anderer gesetzmäßiger Korrelationen aufgestellt wurde. Denn gerade auf diese Weise glaubte man und glaubt man heute noch, die Nierenarbeit quantitativ am besten erfassen zu können. Von den wichtigsten neueren Arbeiten sei folgendes erwähnt:

MÖLLER führte den Begriff der „blood-urea-clearance“ (Blutharnstoffreinigung) neu ein. Er bezeichnet damit diejenige Menge Blut, die pro Minute von Harnstoff befreit wird, entsprechend der im Harn ausgeschiedenen Harnstoffmenge. Der Standardwert, der einer Harnmenge von etwa 1,5 ccm pro Minute entspricht, berechnet sich nach der Formel $\frac{U}{B} \sqrt{V}$, der Maximalwert, entsprechend einem Maximalminutenvolumen von 2,5 ccm, nach der Formel: $\frac{U}{B} V$, wobei U die Harnstoffkonzentration, B die Blutharnstoffkonzentration, V das Stundenvolumen des Harns bezeichnet. Die Bestimmung geschieht dermaßen, daß nach einem stickstofffreien Frühstück dreimal in genau einer Stunde Zwischenraum die Blase völlig entleert wird. In der Mitte der Zweistundenperiode wird Blut zur Harnstoffbestimmung entnommen. Für die zweite und dritte Harnportion wird die Berechnung nach den angeführten Formeln ausgeführt. Ist das Minutenvolumen unter 2 ccm, so kommt die Standardformel zur Anwendung, ist es über 2 ccm, die Maximalformel. Die Harnstoffbestimmungen müssen möglichst exakt nach der VAN SLYKESchen Ureasemethode, die Blasenentleerung auf höchstens eine Minute genau ausgeführt werden, da sonst die Formeln unzuverlässig sind.

LABBÉ und seine Mitarbeiter untersuchten den Wert des sog. azotämischen Quotienten $\frac{\text{Harnstickstoff}}{\text{Reststickstoff}}$ beim Normalen. Bei den Versuchspersonen die mindestens 12 Stunden lang nüchtern waren, fanden sie Werte von 40—46 aus insgesamt 27 Untersuchungen. Der Reststickstoff wurde im Filtrat nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure, nach KJELDAHL, der Harnstoff gewichtsanalytisch nach FOSSE als Dixanthylharnstoff bestimmt. Bei Nierenerkrankungen lag der Quotient zwischen 56 und 95, also beträchtlich gegenüber der

Norm erhöht. Bei Lebererkrankungen war er hingegen niedriger als der Normalwert, zwischen 15 und 37. Die untersuchten Lebererkrankungen setzten sich zusammen aus Cirrhosefällen und einem Lebercarcinom. Im übrigen arbeitete LABBÉ auch über den Harnstoffgehalt des Blutes und die AMBARDSche Konstante beim Diabetes mellitus. Bei den untersuchten Zuckerkranken fand sich häufig eine Störung der Ausscheidung des Harnstoffes, die oft auch zur Erhöhung des Blutharnstoffgehaltes führte. Es ist dies also von differentialdiagnostischer Bedeutung, zumal an sich Nierenfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus nicht gerade selten sind. Indes hielt sich die Erhöhung fast stets innerhalb mäßiger Grenzen. Irgendwelche Beziehungen zur Dauer der diabetischen Stoffwechselstörung oder zum Alter des Patienten bestanden nicht. Bei den untersuchten Kranken waren andere Zeichen einer chronischen Nierenerkrankung in den meisten Fällen nicht vorhanden.

Eigene Gesetze über die Ausscheidung durch die Niere stellten PAULESCO und MARZA auf. Ihre Untersuchungen beziehen sich auf die Ausscheidung von Harnstoff und Chloriden und gipfeln in folgenden Regeln: 1. Die ausgeschiedene Harnstoffmenge ist direkt proportional der Konzentration im Blute. 2. Solange keine Sättigung des Organismus mit Chloriden besteht, besteht auch keine Proportionalität zwischen Konzentration im Blute und Ausscheidung im Harn. Bei Sättigung besteht jedoch eine direkte Proportionalität wie beim Harnstoff.

Auch CONWAY hat eine Formel ausgearbeitet, die das Verhältnis zwischen Konzentration der Harnbestandteile, Blutkonzentration und Harnvolumen pro Zeiteinheit ausdrückt. Sie lautet für 60 kg Körpergewicht: $\sqrt{\frac{V}{4}} \cdot \frac{C_u}{C_b}$, wobei bedeuten: V = einstündiges Harnvolumen, C_u = Harnstoffkonzentration, C_b = Blutkonzentration. Für jedes Kilogramm Körpergewicht, das die Versuchsperson über oder unter 60 kg wiegt, wird 0,5 zu dem Resultat hinzugegerechnet oder abgezogen.

IWAMOTO beschäftigt sich mit der Bedeutung der AMBARDSchen Konstante und des MCLEANSchen Ureaindex in der Nierenchirurgie. Zur Bestimmung des Harnstoffes in Blut und Harn wurde die Ureasemethode benützt. Er fand bei nierengesunden Japanern eine Durchschnittskonstante zwischen 0,06 und 0,09. Bei diesen Zahlen war auch die operative Prognose günstig, während sie bei Konstanten über 0,09 und unter 0,06 für einen schlechten Operationsausfall sprach. Der MCLEANSche Ureaindex schwankte in den von IWAMOTO beobachteten Fällen zwischen 417,100 und 37,430. Im allgemeinen gingen die Konstante und der Ureaindex Hand in Hand mit der Phthaleinausscheidung. Nach der Operation fanden sich bei den geheilten Patienten Konstanten zwischen 0,06 bis 0,09. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß der MCLEANSche Index und die AMBARDSche Konstante nur dann wertvolle Methoden darstellen, wenn die Nieren auch noch gleichzeitig durch andere Funktionsprüfungen kontrolliert werden.

d) Stickstoffbelastungen.

Ein weiteres Verfahren, sich über die lebenswichtige Stickstoffausscheidungsfunktion der Nieren und speziell die äußersten Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit zu unterrichten, ist die Belastung mit stickstoffhaltigen Substanzen, wie sie

nach dem Vorgange von MONAKOW und McLEAN sowie von H. STRAUSS in Form der Harnstoffbelastung — alimentäre Azotämie — sich jetzt in weitem Umfange in die Klinik eingebürgert hat. Nach Verabreichung irgendeiner stickstoffhaltigen Substanz — gewöhnlich werden ja niedrig-molekulare Stoffe verwendet — wird entweder die Stickstoffretention im Blute oder die Stickstoffausscheidung im Harn oder beides zusammen beobachtet. Die neueren Arbeiten darüber besagen:

Zur Feststellung der Variationsbreite der Harnstoffkonzentration wendet HUNT eine modifizierte McLEANSche Probe an: Der Patient erhält nach CALVERT gegen 9 Uhr abends 15 g Harnstoff in etwa 115 ccm Wasser. Nach Abteilen des Nachturins trinkt er gegen 7 Uhr früh 850 ccm Wasser. Der Urin wird bis 9 Uhr früh, also zwei Stunden lang gesammelt. Der Harnstoffgehalt des Nachharnes stellt die maximale, der des Tagharnes die minimale Harnstoffkonzentration dar. Die Differenz der beiden in Prozenten berechneten Harnstoffkonzentrationen heißt Variationsbreite (range). Der Ureaindex ist das Verhältnis Variationsbreite mal 100 : Maximale Harnstoffkonzentration. Es wurden geprüft:

1. Arteriosklerotiker ohne Nierenschädigung. Hierbei fand sich eine gute maximale Konzentration und eine gute Variationsbreite, zum Maximum 3,1, zum Minimum 0,9%. Variationsbreite 2,2. Ureaindex 7,1.

2. Arteriosklerotiker mit Nierenschädigung (kleine rote Niere). Hierbei fand sich eine unveränderte maximale Konzentration, z. B. 1,8%, Minimum 0,6%, also auch eine gute Variationsbreite, 1,2, und ein Ureaindex von 6,8.

3. Arteriosklerotiker mit maligner Schrumpfnieren (kleine weiße Niere). Hierbei fand sich eine schlechte maximale Konzentration (1,1) Minimum, 1,1, eine schlechte Variationsbreite: 0 und ein Ureaindex von 0.

Bei der parenchymatösen Nephritis sind die Resultate wegen des wechselnden Ausscheidungsvermögens der großen weißen Niere für Wasser nach Wassertrinken nicht befriedigend.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Untersuchungen von KING, der da fand, daß der Blutharnstoff beim Gesunden nach peroraler Zufuhr von 1 g Harnstoff pro 10 Pfund Körpergewicht in 14 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt. Er beschreibt eine ganz charakteristische Kurve, die auch schon bei leicht geschädigter Nierenfunktion höher ansteigt und steiler abfällt. Bei leichtester Nierenfunktionsstörung ist die Blutharnstoffkurve noch normal, jedoch zeigt sich anschließend an die Harnstoffzufuhr eine Polyurie. Jedenfalls bezeichnet KING diese Form der Harnstoffbelastung als klinisch wertvoll.

Eingehende Mitteilungen über die Harnstoffkonzentrierungsprobe verdanken wie WINTROBE. Es wurden zunächst an 49 gesunden Studenten vergleichende Untersuchungen über den Ausfall der Phenolsulfonphthaleinprobe und der Harnstoffkonzentrierungsprobe nach McLEAN und DE WESSELOW ausgeführt. Das Phenolsulfonphthalein wurde intravenös injiziert und die in den ersten 2 Stunden ausgeschiedene Menge bestimmt. Die höchsten Harnstoffkonzentrationen im Urin schwankten zwischen 2,4 und 4,1%, die in den ersten 2 Stunden ausgeschiedene Farbstoffmenge zwischen 43 und 82,5%. Es stellte sich heraus, daß die beiden Proben nicht immer einen gleichsinnigen Ausfall zeigten. Dafür gibt WINTROBE folgende Erklärungen: 1. Die Größe der ausgeschiedenen Harnmenge beeinflusst den prozentualen Harnstoffgehalt sehr erheblich. Das beeinträchtigt den Wert der Probe, da ja in einer von Fall zu Fall wechselnden

Harnmenge der prozentuale Harnstoffgehalt bestimmt wird. 2. Es hängt der prozentuale Harnstoffgehalt nach der Harnstoffbelastung anscheinend von dem vorher vorhandenen Gehalt ab. Beide Faktoren sind also bei der Beurteilung zu berücksichtigen.

Bei Nierenkranken fand WINTROBE, daß die Konzentrierungsschwäche für Harnstoff offenbar die erste Funktionsstörung ist, die bei einer Nierenaffektion überhaupt auftritt. Die McLEANSche Probe ist somit die feinste Funktionsprüfungsmethode. Sie hat vor der Phenolsulfonphthaleinprobe den Vorzug, daß sie von einer etwa vorhandenen kardialen Dekompensation unabhängig und dabei technisch gleich einfach ist wie die Farbstoffausscheidungskontrolle.

Sehr ausführliche Mitteilungen über die Harnstoffbelastung veröffentlichte neuerdings STEINITZ. Nach peroraler Gabe von 15 g Harnstoff steigt in der zweiten, spätestens dritten Stunde die Harnstoffkonzentration im Urin über 2% bei leistungsfähiger Niere, während Werte unter 2% eine Insuffizienz der Ausscheidungsfähigkeit anzeigen. Bei einseitigen Nierenerkrankungen kann man die Probe mit dem Ureterenkatheterismus verbinden und so die Leistung jeder Niere getrennt beurteilen. Bei allen Gruppen fand sich im Ausfall der Probe ein weitgehender Parallelismus zu den anderen Funktionsprüfungen, besonders dem Wasser- und Konzentrationsversuch und der Reststickstoffbestimmung (Bericht über 90 Fälle, die STEINITZ in 4 Jahren untersucht hatte). In einigen Fällen zeigte sich die Harnstoffbelastung als besonders feines Reagens, das auch leichte Störungen schon früh anzeigt. Die Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Urin ohne vorherige Belastung hat wenig Sinn, lediglich bei Werten über 2% kann man auf eine gute Leistungsfähigkeit der Nieren schließen, während niedere Werte ohne Belastung nichts besagen. Bei diagnostisch unklaren, urämieähnlichen Zuständen spricht eine Harnstoffkonzentration von mehr als 2% gegen eine echte Urämie, auch wenn der Reststickstoff etwas erhöht ist. Eine starke Diurese kann die wirkliche Konzentrierungsfähigkeit der Niere verdecken. Zur Verhinderung solcher Störungen empfiehlt STEINITZ vor dem eigentlichen Versuch eine 12stündige Trinkpause einzuschieben. Sind die Stundenportionen des Urins größer als 100 ccm, dann ist bei der Beurteilung des Falles Vorsicht geboten. Sonst läßt sich der Ausfall der Probe auch annähernd auswerten, d. h. je kleiner die Konzentrierungsfähigkeit nach der Belastung, desto schwerer die Ausscheidungsstörung. Die Probe ist nach STEINITZ sehr einfach in ihrer Ausführung und hat sich als eine recht brauchbare Nierenfunktionsprüfung praktisch bewährt.

SEMILLA gibt in Nachprüfung der PIAZZASchen Methode folgende Versuchsanordnung an: Verabreichung eines Probefrühstückes, bestehend aus: 150 g Brot, 250 ccm Milchkaffee, 5—10 g Harnstoff. Vorher sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten danach wird der Reststickstoff untersucht. Beim Normalen ist eine nennenswerte Erhöhung des Reststickstoffes nach 2 Stunden nicht mehr zu konstatieren, während dies bei geschädigter Nierenfunktion der Fall ist, und zwar häufig auch bei solchen Kranken, die nüchtern normale Werte aufweisen. Im allgemeinen genügt die Untersuchung nach 1 und 2 Stunden. Erwähnenswert ist, daß bei Arteriosklerose auch ohne ausgesprochene Nierenschädigung sich auf diese Weise eine schlechte Stickstoffausscheidung zu offenbaren scheint. Zum Teil scheint allerdings die diuretische Wirkung des Harnstoffs die Probe zu beeinträchtigen. So war dies z. B. bei Nephritis mit einem

Nüchternwert von 271 mg% Reststickstoff der Fall. Hier zeigte sich 1 Stunde nach Belastung mit 10 g Harnstoff ein Wert von nur 110 mg% Reststickstoff, also weit unter dem Ausgangswert liegend!

Eingehende Untersuchungen über die Harnstoffbelastungsprobe stammen auch von BHATIA und seinen Mitarbeitern. Auch sie arbeiteten mit der bekannten Technik von McLEAN und DE WESSELOW. Die Harnstoffbestimmung im Urin geschah mit der Hypobromitmethode. Es ergab sich die gleiche Konzentrierungsfähigkeit der Niere für Harnstoff bei 38 Indern, wie sie McLEAN für Engländer gefunden hatte. Die Harnstoffwerte liegen im ganzen etwas niedriger als die der Europäer infolge der geringeren Eiweißzufuhr bei der vorwiegend vegetarischen Kost der Inder. Die Konzentrierungskraft der Niere bei reinen Vegetariern und Nichtvegetariern zeigte keine Unterschiede. Die Urinmenge der zweiten Stunde, die McLEAN für Engländer mit höchstens 120 ccm, durchschnittlich aber mit 100,2 ccm angibt, beträgt bei Indern nur 53,6 ccm. Auch ist die Diurese nach Harnstoffverabreichung bei Indern geringer als bei Engländern. Mit zunehmendem Alter scheint die Konzentrierungskraft der Niere nachzulassen. Sie wird durch die normale Schwangerschaft nicht beeinflusst. Die Untersuchung klinischer Fälle ergab eine herabgesetzte Konzentrationskraft bei chronischer Nephritis und bei chronisch interstitieller oder azotämischer Nephritis mit keinem oder nur geringem Ödem, leichter oder keiner Albuminurie, normalem Chloridgehalt des Urins, aber Zunahme von Harnstoff- und Stickstoffsubstanzen im Blut, kardiovaskulären Veränderungen und Neigung zur Urämie. Hingegen fanden sich bei hydrämischer und parenchymatöser Nephritis mit Ödem, ausgesprochener Albuminurie, ohne Herzstörungen und mit geringer Urämieneigung normale Werte für die Harnstoffkonzentrierungsfähigkeit der Niere. Wichtig erscheint die Leistungsfähigkeit der Niere bei Auftreten anderer Erkrankungen. So war sie z. B. herabgesetzt in einem Fall von Malaria, vorübergehend geschädigt bei Prostatahypertrophie, wo sie nach der Operation zur Norm zurückkehrte.

CARUSI arbeitete mit der CALVERTSchen Probe, durch die Wasser- und Stickstoffausscheidung in einem einzigen kurzdauernden Versuch geprüft werden. Am Vortage erhält der Patient gewöhnliche Kost, darf jedoch 6 Stunden vor Beginn der Probe keine Flüssigkeit mehr zu sich nehmen. Um 22 Uhr erhält er 15 g Harnstoff in 20 ccm Wasser nach völliger Entleerung der Blase. Nach nochmaligem Urinieren um 23 Uhr wird aller Urin von 23—7 Uhr zwecks Konzentrationsbestimmung gesammelt (Portion A). Danach erhält der Patient 900 ccm Wasser oder dünnen Tee. Der von 7—9 Uhr gelassene Urin wird als Ausschlag für die Belastung angesehen (Portion B). In beiden Urinproben wird die Harnstoffkonzentration bestimmt. Normaliter beträgt die Differenz beider Konzentrationen nicht weniger als 1,5%. Bei hämorrhagischen (sog. Herd-)Nephritiden ebenso wie bei Glomerulonephritis stimmt die Probe gut mit den sonstigen Funktionsprüfungen und dem Grade der Azotämie überein. Nur bei der Nephrose war dies nicht der Fall. Für praktische Zwecke reicht die Probe in den meisten Fällen aus.

Mit intravenöser Harnstoffbelastung arbeiteten VARELA, DUOMARCO und MUMILLA in Hunderversuchen, in welchen 0,7—16 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht injiziert wurden. Wenn genügende Mengen gegeben wurden,

zeigten sich ähnliche Symptome wie bei der gewöhnlichen Urämie mit Niereninsuffizienz. Erreichte der Wert des Stickstoffs im entweißten Blute 500 mg%, so trat der Tod ein, ebenfalls ähnlich wie bei der genuinen Urämie. Dabei hielt sich der Quotient Harnstoffstickstoff : Gesamtstickstoff immer etwa auf dem normalen Wert von 0,5, während er bei der genuinen Urämie, sobald der Wert des Gesamtstickstoffs 100 mg% übersteigt, bis auf 0,9 in die Höhe geht. In keinem Falle zeigte sich eine Veränderung des Wertes für Harnsäure, Kreatinin und Aminosäuren. Zusammenfallend mit der Stickstoffretention war eine beträchtliche Hyperglykämie — früher oder später — festzustellen, aber ohne jedes Parallelgehen mit der Stickstoffvermehrung (in einem Falle bis auf 225 mg% Glykose). Der Mineralstoffwechsel zeigte keine deutlichen Veränderungen für Calcium, Kochsalz und organischen Phosphor des Blutes. Nur in einem Falle war eine deutliche Veränderung der Alkalireserve im Sinne einer Alkalose festzustellen.

Auch KÖHLER, der schon lange mit der intravenösen Harnstoffbelastung als Nierenfunktionsprüfung arbeitet, weist erneut an Hand eines größeren Materials auf die Bedeutung der Harnstoffausscheidung nach einer solchen Injektion hin. Die Methode eignet sich besonders zur Feststellung der Reservekraft und lebenswichtigsten Partialfunktion einer Niere, doch wird man bei Verwendung des Ureterenkatheterismus nicht die absolute Harnstoffausscheidung sondern nur die Harnstoffkonzentration berücksichtigen, da sich auch bei vorsichtigster Technik der Harn einer Niere nie vollständig durch den Ureterenkatheter gewinnen läßt.

Speziell über die Veränderungen des Blutchemismus nach diesen intravenösen Harnstoffbelastungen berichten VARELA und seine Mitarbeiter in fortgesetzten Untersuchungen, daß dadurch im Blute eine Anhäufung von sauren Reststoffen entsteht, die die funktionelle Kapazität der Niere übersteigt. Wenn die Werte für den im Blute gebundenen Gesamtstickstoff 500 mg% übersteigen, geht das Tier zugrunde. Diese Zahlen ähneln den im Verlaufe von akuten, zum Tode führenden Urämieen gefundenen Werten. In dem stickstoffhaltigen Rückstand, der durch intravenöse Harnstoffeinspritzung hervorgerufen wird, bleibt aber der Koeffizient Harnstoffstickstoff : Gesamtstickstoff immer um den Normalwert von 0,5 bestehen. Das steht, wie oben bereits erwähnt, in Widerspruch zu den Befunden bei Urämie, wo der Koeffizient ja ansteigt (s. vorige Seite). Bei den Tierversuchen zeigte sich keine nennenswerte Veränderung bei der bluteigenen Harnsäure. Auch im übrigen decken sich die Ergebnisse mit den bereits oben besprochenen von VARELA, DUOMARCO und MUMILLA (bezüglich Blutzuckerspiegel, Mineralhaushalt usw.).

Über die Nierenfunktionsprüfungen bei Schwangeren und ihre Bedeutung für die Indikation einer Schwangerschaftsunterbrechung berichtete KRUKENBERG. Wichtig dafür erscheint ihm die Blutharnstoffbestimmung vor und 24 Stunden nach der Einverleibung von 25 g Harnstoff. Auch bei Uteruscarcinomen hat diese Methode die Unwegsamkeit eines oder beider Ureteren und daher die Frage der Operabilität zu klären. Die Schwangerschaftsunterbrechung ist bei chronischer Nephritis im allgemeinen nur bei Urämiegefahr indiziert.

Mit der früher schon von LEBERMANN angegebenen Peptonbelastung arbeiteten PLETNEW und SSOKOLNIKOW zum Zwecke der funktionellen Leberdiagnostik.

Nach peroraler Verabreichung von 10 g Pepton (oder 100 g Glykose) studierten sie stündlich durch 3 Stunden hindurch die Kurve des Blutzuckers, Reststickstoffs und Fettgehaltes, evtl. noch des Azetons, der Aminosäuren und des Harnstoffs im Blute. Es ergab sich, daß die Peptonverabreichung eine kurze Zeit anhaltende Steigerung des Reststickstoffes verursachte. Diese Veränderungen sind bei Störungen in der Koordination der Leberfunktion viel ausgesprochener.

Nach SILBERSTEIN und seinen Mitarbeitern zeigen bei Verfütterung von Fleisch oder Pepton an Hunden folgende Stoffe des Blutes einen in charakteristischen Kurven verlaufenden Anstieg: Nichteiweißstickstoff (nach Pepton stärker als nach Fleisch), Harnstoffstickstoff, Aminosäurenstickstoff (2 bis 4,5 mg/o) und „nichtdefinierter Stickstoff“, besonders nach Pepton (Werte bis 41 mg/o); Polypeptidstickstoff, Harnsäure und Gesamtkreatinin wurden nicht wesentlich beeinflußt. Die Vorkost beeinflußt den aufsteigenden Schenkel der Kurven. Milzexstirpation ist ohne Einfluß. Die Natur der als „nicht definierter Stickstoff“ bezeichneten Substanzen ist unbekannt. Aminosäuren lassen sich aus ihnen auch durch alkalische Hydrolyse nicht abspalten.

e) Andere stickstoffhaltige Substanzen.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion sind neben dem Reststickstoff insgesamt und dem Harnstoffstickstoff von den Fraktionen der Eiweißabbauprodukte noch einige andere Körper von Wichtigkeit, so insbesondere Kreatin, Kreatinin und die Harnsäure, wenn sie auch an Bedeutung gegenüber den vorgenannten Stoffen etwas zurücktreten. Aber auch für rein theoretische Erörterungen über die Nierenfunktion und für die Fragen des intermediären Stoffwechsels liefert die Bestimmung und genauere Verfolgung des Verhaltens dieser Stoffe in Blut und Urin recht wertvolle Unterlagen.

α) Kreatin und Kreatinin.

RICH veröffentlichte ausführliche Mitteilungen über das Verhältnis von Phosphor, Kreatinin und Acidität bei der Harnausscheidung auf Grund von Untersuchungen an Studierenden. Es wurden je drei Proben von derselben Versuchsperson in etwa wöchentlichen Abständen auf Phosphor, Kreatinin und Acidität untersucht. Zwischen je zweien der Analysenergebnisse bestanden unverkennbare Zusammenhänge, die am besten durch den statistischen Korrelationskoeffizienten ausgedrückt werden. Er ist für Gesamtsäure-Kreatinin + 0,7, für Kreatinin-Phosphorsäure + 0,64 und für Gesamtsäure-Phosphorsäure + 0,63. Ein feststehendes Verhältnis zwischen zwei Größen kann von einer gemeinsamen Beziehung zu einer dritten abhängig sein. Schaltet man diesen Umstand aus, so bekommen die Koeffizienten in der gleichen Reihenfolge die Werte: + 0,50, + 0,37, + 0,32. Die Acidität ist mit der Phosphorsäurekonzentration eng verknüpft. Es besteht eine auffallende Beziehung zwischen Kreatinin und Phosphorsäure. Die Beziehung zwischen Phosphorsäure und Acidität ist am stärksten abhängig von einer gleichsinnigen Bewegung des Kreatinins.

Über die Beziehungen der Kreatininausscheidung im allgemeinen zu der Konzentration des Plasmakreatinins arbeitete MCKAY. Sowohl an Kaninchen wie an gesunden Menschen wurde die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins

im Harn direkt proportional seiner Konzentration im Plasma gefunden. Nur ist die Menge im Harn entsprechend dem größeren Nierengewebe beim Menschen eine relativ größere. Der Harnstoff zeigt ein gleiches Verhalten. Daraus ergibt sich, daß die Kreatininbestimmung zur Prüfung der Nierenfunktion sehr geeignet ist.

Auch CRAWFORD bedient sich der Harnkreatininbestimmung als einer Probe auf Niereninsuffizienz. Bei schwerem Darniederliegen der Nierenfunktion findet sich eine Verminderung der Kreatinintagesmengen im Harn, die normalerweise mindestens 0,8 g beträgt. Die anhaltende prozentuale Verminderung der Kreatininausscheidung ist bei den akuten Nephritiden nicht nur von diagnostischer, sondern auch von prognostischer Bedeutung.

LICKINT prüfte auf Grund seiner Erfahrungen an 1000 Fällen die Frage, ob in der allgemeinen Nierendiagnostik die Reststickstoffbestimmung durch die Kreatininbestimmung im Blute ersetzt werden kann. Er fand, daß die Hyperkreatininämie der Reststickstoffhöhung im großen und ganzen parallel läuft, doch ergeben die Werte in einzelnen Fällen so große Differenzen, daß die von ihm angeschnittene Frage verneint werden muß.

GAVRILA, VIOR und RAMEANTZU untersuchten die Kreatinämie und Kreatininämie bei verschiedenen Krankheiten. Als Normalwerte geben sie an: Für Kreatinin 1,92—2,14, für Kreatin 3,05—6,65, für Gesamtkreatinin 5,0—8,57 mg⁰/₀ im Blute. Erhöhte Werte werden vor allem bei chronischen Nephritiden gefunden, und zwar Kreatinin bis zu 11, Kreatin bis zu 17 und Gesamtkreatinin bis zu 27 mg⁰/₀. Die Zunahme ging der Azotämie parallel. Es gibt jedoch Fälle mit Stickstoffretention mäßigen Grades, in welchen die Kreatininsubstanzen nicht vermehrt sind. Bei verschiedenen anderen Krankheiten wurden in der Regel normale Werte gefunden oder nur leicht erhöhte, so bei kardiovaskulären Affektionen (nur einzelne Fälle zeigten leicht erhöhte Werte), ebenso bei Diabetes (in einem Falle von Koma Kreatinin 2,72, Kreatin 2,49, Gesamtkreatinin 5,2 mg⁰/₀), Leberaffektionen und Lungentuberkulose. Bei Leukämie fand sich in 3 von 7 Fällen eine leichte Hyperkreatininämie (bis zu 2,50 Kreatinin, 6,72 Kreatin, 8,57 Gesamtkreatinin). Uns scheinen gerade diese Untersuchungen von hoher differentialdiagnostischer Bedeutung im Hinblick auf die funktionelle Nierenuntersuchung zu sein.

In recht interessanten Arbeiten, die sich mit dem postmortalen Chemismus der Nierenkranken beschäftigen, wollen POLAGES, HERSHEY und LEDERER die Frage klären, inwieweit eine Reststickstoffbestimmung auch noch nach dem Tode einen Schluß auf eine Niereninsuffizienz ante finem zuläßt. In 100 Fällen verschiedenartigster Nierenerkrankungen wurde das Blut einige Stunden bis Tage vor und 1—15 Stunden nach dem Tode auf Harnstoff und Kreatinin untersucht. Es zeigte sich, daß Kreatininbestimmungen nach dem Tode ein ziemlich sicheres Urteil über eine Nierenfunktionsstörung zulassen, Harnstoffbestimmungen hingegen weniger. Ein Kreatiningehalt des Blutes von 4 mg⁰/₀ oder mehr nach dem Tode beweist eine schwere Niereninsuffizienz.

β) Harnsäure.

Über die Bedeutung der Harnsäureausscheidung bzw. -retention ist in den letzten Jahren im Gegensatz zu früher auffallend wenig Neues berichtet worden.

GOTTLEB verwendet zur Prüfung der Nierenfunktion bei Gichtikern folgende einfache Probe: Der Patient lebt einen Tag lang von Trockenkost und läßt um 18, 6 und 8 Uhr Urin ohne vorher etwas zu trinken. Menge und spezifisches Gewicht der beiden letzten Portionen werden gemessen. Bei einer Anzahl der Untersuchten wurde zum Schluß des Trockenversuches Blut zur Bestimmung von Harnsäure und Harnstoff entnommen. Der Harnstoff wurde mittels der Urease-Methode von VAN SLYKE, die Harnsäure kolorimetrisch nach FOLIN bestimmt. Eine in anderen Fällen vorgenommene Belastung mit 1 g Harnsäure intravenös ergab auch keine besseren Resultate als diese einfache Probe. Es zeigte sich, daß das beim Normalen außerordentlich starke Konzentrierungsvermögen für Harnstoff und Harnsäure beim Gichtiker bedeutend herabgesetzt war. Während für die Harnsäure das Konzentrierungsvermögen normalerweise 20fach ist, wurde es bei Gichtikern nur 3—7fach gefunden. Für Harnstoff, den gesunde Nieren auf das 80—100fache der Blutkonzentration eindicken können, waren die Werte nur das 20—40fache. GOTTLEB kommt zu dem Schluß, daß beim Gichtiker nicht eine isolierte Störung der Harnsäureausscheidung, sondern überhaupt ein schlechtes Konzentrierungsvermögen der Nieren vorliegt. Die herabgesetzte Nierenfunktion muß wohl eine gewisse Bedeutung für die Entstehung der Gicht haben.

Untersuchungen über die Verwertbarkeit der Harnsäurebestimmung im Blute zur Beurteilung der Nierenfunktion stellten auch MÜLLER und KOMMREICH an. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Harnsäure zwar bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen diejenige stickstoffhaltige Substanz ist, welche zuerst im Blute ansteigt. Es ist aber trotzdem sehr zweifelhaft, ob diese Hyperurikämie als Nierenindikator zu betrachten ist, da sich durch Verabreichung von Atophan zeigen läßt, daß das Konzentrierungsvermögen der Niere für Harnsäure in diesen Fällen nicht beeinträchtigt ist. (Ich gehe im übrigen auf die zahlreichen Arbeiten, welche die Ausscheidung von Harnsäure und anderen Purinkörpern auf Atophan und ähnliche Medikamente behandeln, nicht ein, da sie für unser spezielles Thema eine doch zu geringe Bedeutung besitzen.)

SCHERK berichtet über Harnsäurebestimmungen in Blut und Gewebssaft. Letzterer wurde als Hautblasenflüssigkeit nach der Methode von GÄNSSLEN gewonnen. Die Harnsäurewerte in der Gewebsflüssigkeit liegen höher als im Blute. Bei Gichtikern erhöhen sich die Werte über 6 mg $\%$. Durch eine 3 Tage lang dauernde Atophanverabreichung wurde bei Normalen wie bei nierengesunden Gichtikern eine erhebliche Senkung der Blut- und Gewebsharnsäure erzielt. Wenn die Nieren, z. B. durch Sklerose, funktionsuntüchtig sind, senkt sich der Harnsäurespiegel kaum. Bei Erkrankungen, die mit vermehrtem Zellzerfall einhergehen, wie Carcinom und Leukämie, konnte teilweise, dem höheren Harnsäurewert entsprechend, ein höherer Harnsäurespiegel in den Geweben festgestellt werden.

Von einigem differentialdiagnostischen Interesse sind die Arbeiten von CZONICZER über die Bedeutung der Purinstoffe in der Diagnostik der Leberkrankheiten. Ältere Untersuchungen zeigten bereits, daß bei schweren, diffusen Lebererkrankungen die ausgeschiedene Harnsäuremenge zunimmt. Als untere Grenze der Norm des Blutharnsäurewertes muß man 2,5 mg $\%$ annehmen. Bei Leberkranken zeigen sich nach einer Woche purinfreier Diät sehr häufig

subnormale Werte. Sie lagen in 20 von 50 Fällen unter 2,5 mg⁰/₀. Die Schwankungen des Blutharnsäurespiegels gingen den Schwankungen des Krankheitsverlaufes parallel, der Blutharnsäurespiegel sank rapid ab bei tödlicher Leberatrophie (auf 1,6 mg⁰/₀).

In 22 Fällen kardialer Dekompensation ohne nachweisbare Nierenfunktionsstörung fand WILLIAMS eine ausgesprochene Erhöhung der Harnsäure im Blute (3,6—6,9, im Mittel 5,9 mg⁰/₀). Harnstoffstickstoff und Nichteiweißstickstoff zeigten nur eine mäßige Erhöhung (ersterer 9,4—45,7, im Mittel 20,8 mg⁰/₀, Nichteiweißstickstoff: 27,4—94,5, im Mittel 40,1 mg⁰/₀). Bei Besserung der Herzfunktion gingen die erhöhten Werte für Harnsäure, Harnstoffstickstoff und Nichteiweißstickstoff zurück (auf 4,1 bzw 19,9 bzw. 38,5 mg⁰/₀ als Mittelwerte). Die Erhöhung der Blutharnsäurewerte ist nur unter besonderer Berücksichtigung des allgemeinen klinischen Bildes für die Diagnose von Krankheitszuständen zu verwerten. Der Leber wird eine wesentliche Bedeutung im Harnsäurestoffwechsel zugeschrieben.

f) Aromatische Stoffe im Blute.

Vor kaum mehr als einem Jahrzehnte hat die funktionelle Nierendiagnostik eine wesentliche Bereicherung erfahren durch die Entdeckung von Fäulnisprodukten im Blute, die offenbar aus dem Darmtractus stammen und bei Niereninsuffizienz, wenigstens bei bestimmten Formen derselben, sich enorm angereichert zeigen. Die Erforschung dieser Stoffe und ihrer Bedeutung für die Pathogenese der Urämie — Coma aromaticum — ist im wesentlichen das Verdienst BECHERS. Er hat auch die für den Praktiker leicht und einfach auszuführende Xanthoproteinprobe im Blut als das erste klinische Ergebnis seiner Forschungen angegeben und ausgebaut. Wie groß heute ihre Bedeutung in der funktionellen Nierendiagnostik, speziell für die Beurteilung einer Niereninsuffizienz geworden ist, beweist die überaus zahlreiche Literatur, die in einem eigenen Abschnitte zusammengefaßt werden muß. In gleicher Weise ist die Diazo- und Indikanreaktion im Blute abzuhandeln, die ebenfalls auf die Erfassung aromatischer Abbauprodukte aus dem Verdauungskanal abzielt und ihrer Einfachheit halber weitestgehend verwendet wird.

Angaben allgemeiner Art über die intestinale Autointoxikation machte BECHER selbst in den letzten Jahren, in einer Reihe interessanter Arbeiten. Vor allem stellte er Studien über den Ort der Entgiftung der Darmfäulnisprodukte an, indem er Analysen von Pfortaderblut ausführte, in der Annahme, daß dort größere Mengen nicht entgifteter Darmfäulnisprodukte vorhanden sein müßten, wenn diese in der Leber entgiftet würden. Indessen stellte sich heraus, daß die meisten dieser Stoffe bereits unschädlich gemacht worden waren. Deshalb hält BECHER eine Entgiftung in der Darmwand selbst für wahrscheinlich. Neben einer direkten Zerstörung durch die Phenolasen von Blut und Gewebe wird eine Kuppelung der Phenole an Schwefelwasserstoff und Glucuronsäure angenommen. Da bei manchen Lebercirrhosen eine Zunahme der Blutphenole (besonders des freien Phenols) nachgewiesen werden konnte, wurde die Möglichkeit erwogen, daß bei der Lebercirrhose Störungen in der Entgiftung von Darmfäulnisprodukten vorliegen. Was die Verhältnisse bei Nierenkrankungen anlangt, so bestehen zwischen dem Blutchemismus der akuten

Nephritis und der benignen Nephrosklerose einerseits und der malignen Nephrosklerose andererseits wesentliche Unterschiede. Bei der ersten Gruppe kann eine isolierte Erhöhung des Harnsäure- bzw. Harnstoffspiegels im Blute auftreten. Doch findet man nie eine Erhöhung der aromatischen Stoffe im Blut, wie dies bei der malignen Sklerose der Fall ist. Ein Ansteigen der aromatischen Substanzen, insbesondere des Xanthoprotein- und Indicanwertes in Serum im Verlaufe der benignen Sklerose zeigt nun frühzeitig den Übergang in eine maligne Sklerose an. Dagegen haben die bei der benignen Sklerose nicht selten gefundenen Erhöhungen des Blutharnstoffes und der Blutharnsäure für die Ermittlung eines eventuellen Überganges in die maligne Sklerose keine Bedeutung.

Über die pathologische Anatomie der akuten, subakuten und chronischen latenten Intoxikation durch die Phenol-Indolkörper arbeitete BIEBL tierexperimentell. Bei intravenöser Injektion ist das akute Vergiftungsbild rein cerebral, anatomische Hirnveränderungen fehlen. Die Störungen sind rein funktionell. Bei nicht intravenöser Einverleibung zeigen sich noch andere Giftwirkungen, wie Nierenblutungen, Anämie, starke Hyperämie der Leber und Nieren mit vermehrtem Zellreichtum der Glomeruli und interstitiellen Blutungen. Die chronisch latente Vergiftung erzeugte eine funktionell bedingte Hypertonie.

Über das Vorkommen abnormer aromatischer Substanzen in Blut und Harn des Menschen arbeitete auch GULOTTA. Er sah verschiedene Reaktionen — Xanthoprotein-Diazoprobe, Urochromogen usw. — auch gelegentlich im Harn von Geisteskranken auftreten. Durch Verabreichung von 0,5 g Thyroxin ließ sich bei einem Schizophrenen, aber nicht bei einem Geistesschwachen, im Harn und Serum die Urochromogenreaktion nachweisen. Es werden bei Demenz und Schizophrenie häufig Leberschädigungen angetroffen, die das chromogene Vermögen der Leber herabsetzen. Als Träger der MILLONschen Reaktion in den pathologischen Harnen kommt die Paracumarsäure in Betracht. Uns scheinen diese Ergebnisse im Hinblick auf die Zustandsbilder der echten Urämie von differentialdiagnostischer Bedeutung.

KLEEBERG berichtet im Zusammenhang über einige einfache Blutreaktionen bei Niereninsuffizienz. Er weist auf die Bedeutung der Uroroseinreaktion nach Trichloressigsäureenteiweißung des Serums hin, sowie auf den widerlichen, fäkalen Geruch, den das enteiweißte Serum bei schwerer Niereninsuffizienz hat. Ferner wird angegeben der Farbenumschlag von grün in blau bei Enteiweißung mit FOLINs Reagens (Phenole!), der allerdings auch bei Hyperurikämie über 12 mg⁰/₁₀₀ und bei Hyperglykämie über 0,8 g⁰/₁₀₀ auftritt sowie bei hohen Salicylsäurewerten im Blute. Die letztere Reaktion ist allerdings weniger empfindlich als die BECHERSche Xanthoproteinprobe. Rhodan ließ sich in kleinen Blutmengen bei schwerer Niereninsuffizienz nicht nachweisen.

α) Die Xanthoproteinreaktion.

Ausgedehnte Erfahrungen mit der Xanthoproteinreaktion haben GOLDMANN und BURNIEWICZ gesammelt, die die Reaktion an 90 Fällen von Herzkrankheiten, Leberleiden, Arteriosklerose, Nieren- und Lungenerkrankungen, essentiellen Hypertonien usw. ausführten. Ihre Angaben sind von großer differentialdiagnostischer Bedeutung. Es fanden sich bei Leichtkranken (Harnstoff- und Harnsäurespiegel normal) Werte zwischen 10 und 26. Bei Herzkrankheiten

waren die Werte normal und stiegen erst bei Hinzutreten anatomischer Veränderungen des Nierenparenchyms. Jedoch ließ sich ein Parallelgehen mit dem Grade der Niereninsuffizienz nicht feststellen. Bei den untersuchten Lungenkrankheiten erhöhten sich die Werte erst bei Hinzutreten einer Kachexie, ebenso wie bei malignen Tumoren, eine Erscheinung, die die Autoren mit abnormem Eiweißzerfall erklären. Bei Lebererkrankungen mit Ikterus gestattet der Ausfall der Xanthoproteinreaktion bis zu einem gewissen Grade einen Rückschluß auf die Schwere der Lebererkrankung. Stark erhöhte Werte geben eine ungünstige Prognose. Bei Arteriosklerose ermöglichte die Reaktion das Erkennen einer hinzutretenden bzw. schon bestehenden Nierenerkrankung, die ein Ansteigen der sonst normalen Werte bedingt. Akute Glomerulonephritis ergab trotz vermehrter Reststickstoffzahlen normale Xanthoproteinwerte. Bei gleichzeitiger Oligurie bzw. Anurie zeigten sich dagegen erhöhte Zahlen, die in diesen Fällen mit den übrigen Stickstoffwerten parallel gingen. Bei chronischer Glomerulonephritis fanden sich Xanthoproteinwerte zwischen 30 und 110, die mit den Harnstoffwerten im allgemeinen nicht parallel gingen. In zwei Fällen von Nephrose und drei Fällen von Pyelitis wurden normale Zahlen festgestellt. Oft, jedoch nicht immer, geht der Indicanspiegel mit dem Xanthoproteinwert parallel, weniger der Harnsäuregehalt. Die Bestimmung des Xanthoproteinwertes in anderen Körperflüssigkeiten zeigte ihn abhängig von denselben Faktoren wie im Blute. Im Liquor lag er stets etwas niedriger. Xanthoproteinwerte über 50 erklären die Untersucher für prognostisch ungünstig. Selbst bei Wiederabsinken im Verlaufe der Erkrankung trat der Tod noch ein. Im allgemeinen ging der Xanthoproteinwert parallel der Schwere des Krankheitsbildes, doch trat der Tod auch zuweilen bei gutem subjektivem Befinden ein, wenn aber der erhöhte Xanthoproteinwert das Bestehen einer Niereninsuffizienz anzeigte. Aus vier beobachteten Vergiftungsfällen wird geschlossen, daß die Ansammlung aromatischer Fäulnisprodukte im Blut nicht als die alleinige Ursache der Vergiftung angesehen werden kann. Bei zwei Sublimatvergiftungen fanden sich einmal Xanthoproteinzahlen von 80—100, ein anderes Mal von 33. Beide Fälle endeten tödlich, wogegen eine Anurie mit einem Xanthoproteinwert von 100 ein gutes Allgemeinbefinden zeigte und geheilt werden konnte. Der Xanthoproteinwert kann also nicht schlechthin für das Zustandekommen einer Urämie verantwortlich gemacht werden, bedeutet jedoch in dieser Hinsicht schon einen Fortschritt.

RICCI bestimmte in 14 Fällen vergleichsweise Reststickstoff und Xanthoproteinzahl. Daneben wurde noch die Erhöhung des Reststickstoffes nach Gabe von 1 g Harnstoff und der Effekt dieser Belastung auf die Diurese geprüft. Nach seiner Ansicht besteht zwischen der Schwere der Nierenaffektion und dem positiven Ausfall der Xanthoproteinreaktion nach BECHER nur insofern ein Parallelismus, als schwere Niereninsuffizienzfälle einen positiven Ausfall geben. Die Belastung mit Harnstoff bezeichnet er als besonders feine Probe.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Untersuchungen von TONIETTI, der an 35 Fällen verschiedener Nierenerkrankungen den Ausfall der Xanthoproteinreaktion, den Reststickstoffgehalt des Serums sowie den sonstigen klinischen Befund in Parallele setzen wollte. Er erkannte in der Reaktion, welche bei Nierenerkrankungen ohne Niereninsuffizienzerscheinungen normale Farbstärke zeigte, ein sicheres Zeichen für Malignität und schlechte Prognose. Die wahre

Urämie und die Anurie, ganz gleich welcher Natur, geben die stärksten Farbtöne. Die Reaktion ist eben ein Zeichen absoluter Niereninsuffizienz, was besonders für die Schrumpfniere gilt. Ein Parallelismus zur Indicanämie bzw. Azotämie besteht nicht.

Eingehende Studien über den klinischen Wert der Probe stammen auch von TSCHELOW. Er äußert sich im ganzen über die Verwertbarkeit der Probe etwas vorsichtiger als die eben zitierten Autoren. Nach seiner Auffassung enthält ein erhöhter Xanthoproteinwert des Serums noch keinen Hinweis auf eine gestörte Nierenfunktion. Die Xanthoproteinreaktion ist für die Differentialdiagnose der Nierenerkrankungen ohne Bedeutung, für die Prognostik ist sie mit Vorsicht zu verwerfen. Sie leistet nichts für die Abgrenzung der renalen von den extrarenalen Formen des Hochdruckes. Sie stellt aber einen für die durch Niereninsuffizienz bedingte Retention empfindlicheren Indicator dar als der Reststickstoff, dagegen einen oft weniger empfindlichen als das Indican. Die Reaktion ist im wesentlichen abhängig von der Tätigkeit der Vorniere. Die Domäne der Xanthoproteinprobe ist die chronische Nephritis und die Schrumpfniere. Für die Bewertung ist zu berücksichtigen, daß ein erhöhter Xanthoproteinwert noch nicht das Zeichen einer irreversiblen, unbedingt zum Tode führenden Niereninsuffizienz darstellt. Die Reaktion stellt eine Bereicherung des prognostisch verwertbaren Beobachtungsmaterials dar. Sie orientiert auch bis zu einem gewissen Grade bei komatösen Zuständen unklarer Genese, indem der positive Ausfall die Notwendigkeit anzeigt, die Nierenfunktion noch weiter und genauestens zu prüfen.

MONTÉGUTI untersuchte mit der BECHERSchen Probe eine Reihe von Normalen, Nierenkranken und sonstigen Affektionen. Er fand bei Gesunden Werte von 15—25 Teilstriichen. Bei Nierenerkrankungen wurden stets erhöhte Werte beobachtet, die höchsten bei schweren Urämien oder Nierentuberkulose. Auch die Prostatahypertrophie steigerte die Konzentration der aromatischen Körper im Serum. Deutliche Beziehungen zur Harnstoffretention bestehen nicht regelmäßig. Bei den Untersuchungen von Krankheiten anderer Organsysteme wurde keine wesentliche Steigerung gefunden, so daß die Messung der Konzentration der aromatischen Substanzen ein wertvolles Hilfsmittel für die Diagnostik der Nierenerkrankungen darstellt. Mit dieser seiner Ansicht steht MONTÉGUTI allerdings nun im Widerspruch zu der Mehrzahl der Untersucher, die der Xanthoproteinreaktion nur prognostische, nicht aber differentialdiagnostische Bedeutung beimessen wollen.

Drei verschiedene Proben der gleichen Kategorie, die Xanthoprotein-, Urochromogen- und Kaolinprobe untersuchte gleichzeitig WIEDENHORN. Diese Reaktionen wurden an 61 Nierenpatienten in 244 Funktionsprüfungen erprobt. Die Xanthoproteinreaktion zeigte ein weitgehendes Parallelgehen mit der Indicanreaktion. Die aromatischen Stoffe sind bei der akuten Nephritis im Blute nicht vermehrt. Ihre Erhöhung bei chronischer Nephritis beweist eine Niereninsuffizienz, deren Schwere dem Grade der Xanthoproteinreaktion entspricht. Die höchsten Werte finden sich demnach bei Urämie und hier soll die Reaktion nicht nur von prognostischer, sondern auch von differentialdiagnostischer Bedeutung sein. Bei Prostatahypertrophie mit Harnretention gibt die Reststickstoffbestimmung wertvollere Aufschlüsse als die Xanthoproteinreaktion. Für das Zustandekommen des Hochdrucks sind Thyrosin und Tryptophan, die

ja im wesentlichen bei der Xanthoproteinreaktion erfaßt werden, allein sicherlich nicht verantwortlich zu machen. Die Urochromogenreaktion im Harn und Blut ist so vieldeutig, daß ihr kein entscheidender Wert als Nierenfunktionsprüfung zugesprochen werden kann. Die Kaolinprobe (Zunahme der Farbtintensität des Harnes nach Kaolinzusatz) leistet manchmal gute Dienste zur schnelleren Erkennung einer Schrumpfniereninsuffizienz. Doch läßt sie auch bisweilen im Stich. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Hypertonie muß abgelehnt werden.

Den prognostischen Wert der Xanthoproteinprobe bezeichnet auch VOLTERRA als groß, da sie einen praktisch leicht ausführbaren Ersatz für die Indicanreaktion darstellt. Ihr stark positiver Ausfall zeigt nach seinen Erfahrungen eine schwere Insuffizienz der Niere und eine echte Urämie an. Bei akuter Glomerulonephritis ist der Ausfall der Probe in der Regel nicht so intensiv; anders dagegen bei tödlichem Ausgang, bei chronischen und subchronischen Formen. Auch bei der Schrumpfniere deutet sie eine herannahende Urämie an. Sie kann jedoch die Reststickstoffbestimmung nicht ersetzen, da sie gewissermaßen nur die absolute Niereninsuffizienz anzeigt. Bei der Eklampsie Nierenkranker gibt sie niedrige Werte, was für die Differentialdiagnose gegenüber der echten Urämie von einiger Bedeutung sein kann.

STEINBOCK kombiniert die Xanthoproteinreaktion mit der Salolbelastungsprobe als Nierenfunktionsprüfung. Salolgaben erhöhen den Xanthoproteinwert des entweißten Blutes. Bei Nierengesunden zeigte die Untersuchung des vor, 4, 7, 10—11 und 24 Stunden nach der Salolverabreichung untersuchten Blutes, daß der Xanthoproteinwert nach BECHER höchstens auf etwas über 30 stieg und dann wieder schnell zur Norm absank, also keine nennenswerte Vermehrung aufwies. Bei Kranken mit klinisch intakter Niere, aber gestörtem Wasser- und Konzentrationsversuch oder gestörter Indigocarminausscheidung steigt der Xanthoproteinwert etwas höher, blieb aber unter 50. Pyelonephritiden zeigten normale Ausgangswerte, leichtere Fälle verhielten sich nach Salolbelastung wie Gesunde, schwere wiesen einen hohen Anstieg auf, dem innerhalb 24 Stunden ein Abfall zur Norm folgte. Bei Fällen mit erschwerter Harnentleerung lag der Wert nach 24 Stunden noch über dem normalen Ausgangswert. Hypertonien ergaben anfangs mäßig erhöhte, aber schnell zur Norm absinkende Werte. Akute Nephritiden wiesen keine starke, aber eine lang anhaltende Erhöhung auf. Bei chronischen Nephritiden (3 Fälle) nimmt die Erhöhung und ihre Dauer mit fortschreitender Funktionsstörung zu. Der Salolbelastungsversuch wird von STEINBOCK als wertvolle Bereicherung der Nierenfunktionsprüfungen bezeichnet.

In neuester Zeit arbeitete noch BELTRAMETTI auf diesem Gebiete, der Beobachtungen über die Xanthoproteinreaktion nicht nur bei Nierenleiden, sondern auch bei anderen Erkrankungen anstellte. Deshalb kommt seinen Ergebnissen auch eine differentialdiagnostische Bedeutung zu. Er fand, daß bei Lungen- und Leberleiden, infektiösen Stoffwechselstörungen, Anämien, insbesondere perniziöser Anämie, rheumatischer Polyarthrit und einigen Herzfällen ein erhöhter Xanthoproteinwert im Serum auftreten kann, ohne daß eine Funktionsstörung der Nieren vorliegen muß. Bei chronischer Niereninsuffizienz sind die Werte mehr oder weniger stark erhöht. In benignen Fällen ist diese Erhöhung nicht so groß wie in malignen. Die Werte geben das klinische Bild genauer

wieder als die Reststickstoffbestimmung. Da aber die Xanthoproteinreaktion nicht für eine bestimmte Substanz charakteristisch ist, besitzt sie für die Diagnose der Urämie keine besondere Bedeutung.

β) Die Diazoreaktion.

GREENWALD und ARONOFF prüften an 25 Komafällen infolge von Niereninsuffizienz und aus anderen Ursachen die Diazoreaktion im Blute nach. Sie war bei allen Fällen schwerer Niereninsuffizienz positiv und diese Kranken gingen regelmäßig zugrunde. Mehrfach war die Diazoreaktion von differentialdiagnostischer Bedeutung zur Unterscheidung der Komaursache, da ein negativer Ausfall gegen eine schwere Niereninsuffizienz spricht.

Eingehende Studien stammen von RABSON und JACOBS, die die Diazoreaktion an 415 Patienten im Blutplasma nachprüften. Sie wurde nur bei 7 Patienten positiv gefunden. Anscheinend geht ihr Ausfall weniger mit dem Gehalt des Blutes an Kreatinin parallel als mit dem anderer nitrogener Substanzen. Die Probe ist nicht in allen Fällen mit klinischer Urämie und den sonstigen Laboratoriumszeichen von Urämie aufweisenden Fällen positiv. Der positive Ausfall der Probe läßt aber auch die Differentialdiagnose zwischen urämischem Koma und einem Koma anderer Ätiologie nicht zu. (Widerspruch zu GREENWALD und ARONOFF s. oben!)

Ähnliche Nachprüfungen haben auch HARRISON und HEWITT in Fällen von Urämie angestellt und dabei gleichzeitig die Methodik von ANDREWES Diazoreaktion vereinfacht: Man setzt zu einem Volumen Serum zwei Volumina 96%igen Alkohols und trennt die Proteine durch Zentrifugieren oder Filtrieren ab. Zu vier Volumina des Filtrates setzt man ein Volumen Diazoreagens hinzu. Man kocht eine halbe bis eine Minute und setzt tropfenweise 40%ige Sodalösung hinzu. Bei positiver Reaktion tritt eine rosa- bis kirschrote Farbe auf, die sehr flüchtig sein kann. In Fällen von Urämie hat sich eine solche positive Reaktion sehr oft ergeben. Auch bei an Niereninsuffizienz Verstorbenen fand sich zuweilen noch im Blute die Reaktion. Der sie verursachende Körper ist noch unbekannt. Stickstoffretention begleitet stets die Retention des die Diazoreaktion verursachenden Körpers, doch gehen Stickstoffretention und Diazoreaktion keineswegs miteinander parallel. Ein Übertreten des betreffenden Körpers in die Cerebrospinalflüssigkeit ist bisher noch nicht nachgewiesen worden.

In Untersuchungen an 100 Nephritikern fanden POLAGES und seine Mitarbeiter, daß im allgemeinen eine positive Diazoreaktion des Blutserums mit Stickstoffretention verknüpft ist, doch befanden sich unter 24 Fällen mit positiver Diazoreaktion zwei ohne wesentliche Azotämie. Diazoreaktion im Blute und Phenolsulfonphthaleinausscheidung bzw. Kreatininausscheidung im Harn zeigen keinen Parallelismus. Eine positive Diazoreaktion ohne wesentliche Stickstoffretention ist prognostisch wesentlich günstiger zu beurteilen als eine mit gleichzeitiger Hyperkreatininämie. Bei ikterischem Serum ist die Diazoreaktion häufig wegen Farbstörungen, die durch das Bilirubin verursacht werden, nicht zu beurteilen.

CHROMETZKA fand, daß bei chronischer Nephritis bei der indirekten Diazoreaktion (auf Bilirubin!) ein gelbbrauner Farbton auftritt, der bereits von ANDREWES beschrieben wurde. Alle Patienten, deren Serum diese Reaktion

gab, litten an echter Urämie mit Reststickstoffwerten von 100—400 mg%. Die urämische Reaktion tritt aber nicht ein, wenn die Reststickstoffhöhung nicht nephritischer Natur ist, wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Der die Reaktion gebende Stoff ist nicht identisch mit dem Urämiegift. Geringe Reststickstoffhöhungen verhindern nur durch Überlagerung die Bilirubinreaktion colorimetrisch auszuwerten. Die Grenze zwischen spontanem und verzögertem Reaktionsausfall beginnt bei 70—80 mg% Reststickstoff.

Auch RABINOWITSCH bestätigte in seinen Untersuchungen, daß eine positive Diazoreaktion im Blutserum nur bei schwerer Nierenschädigung vorkommt. Solche Kranke können aber trotzdem akute Niereninsuffizienzerscheinungen überstehen, wenn es sich handelt um: Infektiöse Albuminurie, schwere akute Nephritiden, akute Exacerbationen chronischer Nephritiden, mechanische Harnsperre, chirurgische Nierenerkrankungen mit Harnretention und Anurie bei diabetischem Koma. In allen anderen Fällen gibt eine positive Diazoreaktion eine ungünstige Prognose. Die Probe ist schließlich wichtig, um eine echte Anurie von cerebral-arteriosklerotischen Störungen unterscheiden zu können.

γ) Die Indicanreaktion.

Eingehende Untersuchungen über den Indicangehalt des Serums stammen von RATHERY und SIGWALD, die diese Probe für sehr wichtig halten. Sie haben vor allen Dingen bei ihren Arbeiten ihr Augenmerk auf den prognostischen Wert der Indicanbestimmung gerichtet. Die Bestimmung im Blutplasma geschah nach ROSENBERG. Im allgemeinen geht die Vermehrung des Indicans parallel mit dem Anstieg des Reststickstoffes und mit der Xanthoproteinreaktion. Dieser Parallelismus ist aber keineswegs zwangsläufig. Die Vermehrung des Indicans im Serum scheint ein prognostisch ernstes Zeichen zu sein. Die klinischen Untersuchungen wurden bestätigt und ergänzt durch Hunderversuche, in denen teils beide Nieren entfernt, teils aber auch eine experimentelle Nephritis erzeugt worden war.

Experimentelle Studien über die Indicanbildung im Blute und Urin machte KISHI. Bei Kaninchen bewirkte Urannephritis (0,5 ccm 1%iger Lösung von Uranacetat subcutan) ein Absinken des Indicangehaltes in Urin und Blut. Der Indicangehalt des Gesamtblutes allein stieg dagegen erheblich an (z. B. von 0,0194 mg% auf 0,1231 mg% usw.). Die Gesamtindicanproduktion ist dabei aber erhöht, das Indican erscheint jedoch nicht im Urin, sondern bleibt in den Geweben und wird vikariierend im Kot ausgeschieden. Bei Habugift-nephritis (3—4 ccm 1%iger Habugiftlösung subcutan) ist ebenfalls der Indicangehalt des Blutes erhöht, aber auch der des Urins. Es handelt sich dabei um eine vermehrte Indicanbildung. Desinfektion und rasche medikamentöse Entleerung des Darmes vermindert den Indicangehalt des Blutes nicht, sondern steigert ihn eher. Parenterale Zufuhr von Natriumoxalat ist beim Meerschweinchen ohne Einfluß auf die Indicanbildung. Indicanämie läßt sich außer bei Nephritis auch bei anderen Störungen, z. B. bei Magendarmstörungen und im Hunger beobachten. Es spielt dabei neben dem gesteigerten Eiweißzerfall und Störungen des Stoffwechsels auch die Herabsetzung des Appetits eine Rolle. Bei Meerschweinchen ergab sich ferner, daß bei gleichbleibender Futterzusammensetzung und Erzeugung einer Urannephritis (0,2—0,75 ccm einer

1%igen Lösung von Uranacetat subcutan) zwar der Indicangehalt des Urins absank gegenüber einer Vorperiode vor dem Beginne der Nephritis, daß aber die Analyse des Gesamtkörpers einen beträchtlichen Gehalt der Organe an Indican ergab, so daß die Gesamtindicanproduktion gegenüber der normalen Vorperiode sehr erheblich gesteigert war. Die Erfahrung an Meerschweinchen und Kaninchen, daß der Indicangehalt des Urins mit steigendem Appetit fällt und umgekehrt, wurde auch durch Untersuchung an 14 Kindern mit verschiedenartigen fieberhaften und nicht fieberhaften Erkrankungen bestätigt.

MONIAS und SHAPIRO führten quantitative, colorimetrische Indicanbestimmungen im Serum mit natürlichen Vergleichslösungen aus Indican selbst an 104 Fällen aus. Stets zeigte dabei die Hyperindicanämie eine bestehende oder herannahende Urämie an. Die Gefahr des Urämietodes war nach den Erfahrungen von MONIAS und SHAPIRO ausschließlich abhängig von der Höhe der Hyperindicanämie, nicht von dem Harnstoff- oder Kreatiningehalt des Blutes. Deshalb halten die Untersucher die Indicanbestimmung für den sichersten Test einer Niereninsuffizienz. Sie läßt sich mittels der von ihnen angegebenen colorimetrischen Methoden auch exakt quantitativ ausführen.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Fragen der Indicanämie und Hyperindicanämie stellten ferner LIWIERATO und SIMONETO mit der Methode von HAAS an. Der normale Indicangehalt des Blutes liegt zwischen 0,16 und 0,64 mg^o/_o. Eine Vermehrung im Blute bestand manchmal bei Arteriosklerose mit Hypertension ohne Zeichen von Nierenschädigungen und bei organischen Erkrankungen der Nieren: Interstitielle Nephritis (bei Nephrosen nur, wenn Urämie besteht). Bei Nierenerkrankungen geht die Hyperindicanämie dem Anstieg des Harnstoffes im Blute meistens voraus und überdauert diesen auch nach dem evtl. Abklingen einer Urämie. In der Cerebrospinalflüssigkeit wird das Indican erst nachweisbar, wenn es im Blute den Wert von 7—8 mg^o/_o übersteigt. Es erreicht alsdann Konzentrationen bis zu 0,64 mg^o/_{oo}. Sein Auftreten im Liquor cerebrospinalis ist prognostisch nicht ungünstiger als die Hyperindicanämie.

Nach BECHER gehen im allgemeinen Indican- und Xanthoproteinwerte im Serum parallel. Von dieser Regel gibt es jedoch einige bemerkenswerte Ausnahmen. Eine Erhöhung des Indicanspiegels bei Niedrigbleiben des Xanthoproteinwertes kommt nicht vor, wohl aber das umgekehrte: ein hoher Xanthoproteinwert bei niedrigem Blutindican wird bei einer Gruppe der echten Urämie beobachtet. Bei dieser Art von Urämie handelt es sich um die azidotischen Formen mit vermehrter Säurebildung und Retention und klinisch tiefer Atmung. Auch weitere Gruppen der echten Urämie sind noch abgrenzbar, so eine Gruppe mit vorwiegender Erhöhung der intermediären Eiweißabbauprodukte im Blute (sie findet sich vor allem bei der akuten Nephritis) und eine weitere Gruppe, bei der die Vergiftung durch Darmfäulnisprodukte, also die Erhöhung des Indican- und Xanthoproteinwertes mit dem Vorwiegen dyspeptischer Beschwerden im Vordergrund steht. Weitere Formen der Urämie zeichnen sich durch starken toxischen Eiweißzerfall, wieder andere durch stark veränderte Ionenzusammensetzung des Blutes aus. Diese erwähnten Gruppen kommen selten rein vor. Kombinationen sind die Regel. Ein hoher Xanthoproteinwert bei fehlendem Indican kommt außerdem bei Leberinsuffizienz, vor allem aber bei akuter gelber Leberatrophie vor.

Über den diagnostischen Wert der Indicanbestimmung im Urin äußerte sich OLIVET. Indicanbestimmungen im Harn, ausgeführt nach JOLLES, gaben höhere Normalwerte als meist angenommen wird. Bis zu 40 mg Indican können normalerweise täglich mit dem Harn entleert werden. Bestimmungen in einer Einzelportion ergaben unverwendbare Werte. Fleischnahrung steigert die Indicanurie, Pykniker und Athleten scheinen zu hoher Indicanausscheidung zu neigen. Bei Carcinomen des Magens, Darmes, des Uterus und der Ovarien wurde keine gesteigerte Indicanurie gefunden, ebensowenig bei kleinen Magenblutungen. Bei Teerstühlen wurden aber Mengen von 60—80 mg% gefunden. Bei Carcinommetastasen der Leber fanden sich oft auffallend niedrige Werte. Gesteigerte Werte findet man bei Darmfäulnis. Doch muß nicht jede Darmfäulnis und bakterielle Eiweißzersetzung zu vermehrter Indicanausscheidung im Urin führen. Diese Tatsache und die starken Schwankungen der Indicanurie an verschiedenen Tagen lassen den diagnostischen Wert der Indicanbestimmung im Harn nicht als sehr groß erscheinen. Angaben über die Verhältnisse bei Nephropathien finden sich in der Arbeit von OLIVET nicht.

3. Kochsalz.

Die Darstellung des Salzhaushaltes und seiner Bedeutung für die Prüfung der Nierenfunktion ist das schwierigste Kapitel dieses Referates, besonders erschwert durch die zahlreichen neueren physikalisch-chemischen Arbeiten über die Ionenwirkungen und den Ionenantagonismus, die hier indes, dem Charakter des Referates als einer vorwiegend klinischen Zusammenstellung entsprechend, nur ganz kurz gestreift werden sollen.

a) Theoretisches über den Salzhaushalt.

Von den theoretischen und experimentellen Arbeiten über den Salz- und Mineralstoffwechsel sind folgende beachtenswert:

OEHME und TÖRÖK machten ausgedehnte Untersuchungen über die Rolle des Blutes bei der Transmineralisation. Sie untersuchten bei denselben zwei differenten Kostarten (Milchdiät, Kartoffeldiät), bei denen in früheren Arbeiten die entgegengesetzte Beeinflussung des Säure-Basenhaushaltes sowie der Kalk- und Phosphorbilanzen durch Alkalichlorid gefunden worden war, in kurzfristigen, vierstündigen Versuchen die Mineralbewegungen und die Änderung der Pufferkurve des Blutes durch Salzzufuhr. Sie fanden zunächst eine alimentäre Abhängigkeit des Calcium- und Kaliumbestandes im Plasma. Bei der calciumreichen Milchdiät liegt der Plasmacalciumwert etwas höher, der Kaliumwert etwas tiefer als bei der Kartoffelkost. Nach Kochsalzverabreichung (200 Milliäquivalent in 300—400 ccm Wasser) nüchtern sinkt bei Milchkost die Pufferkurve, nach Kaliumchloridgaben steigt sie an. Bei Kartoffelkost erhöht das Kochsalz auch die Kohlensäurebindung. In Übereinstimmung mit den Bilanzen fand sich also im ersten Falle eine Bewegung im azidotischen, in den beiden anderen Fällen im alkalotischen Sinne. Vereinzelt erklären sich vielleicht durch die wechselnden intermediären Austauschvorgänge und durch die verhältnismäßig seltenen Blutentnahmen, ferner durch individuelle Reaktionsunterschiede. Nach 24 Stunden scheint die Veränderung eindeutig. Mehrfache tägliche Wiederholung der Salzgaben hob in einem Versuche die beschriebenen Blutveränderungen während der Salzresorption auf.

Über die Wirkungen hypertotonischer Kochsalzlösungen machte ROGER interessante Studien. Es ist für die Wirkungsweise dieser Lösungen nicht gleichgültig, auf welche Weise sie verabreicht werden. Intravenös injizierte Kochsalzlösungen erzielen beim Frosch entgegengesetzte Wirkungen als die gleichen Flüssigkeiten, wenn sie intraabdominell verabreicht werden. Erstere rufen eine Wasseraufnahme, letztere eine Wasserabgabe hervor. Bei intravenöser Injektion von Salzlösungen ist die Wasserabgabe an die Gewebe nicht nur von der Isotonie, sondern auch, und in noch höherem Maße, von der Viscosität, d. h. von dem kolloidalen Zustand der zirkulierenden Flüssigkeit abhängig. Isotonische Lösungen werden an die Gewebe abgegeben, kolloidale Lösungen verweilen viel länger in der Blutbahn und werden daher von den Tieren viel schlechter vertragen. Die Regulation des Wassergleichgewichtes wird durch Salze und Kolloide bewirkt; hypertotonische Kochsalzlösungen rufen eine starke Diurese, aber keine Erhöhung des Blutdrucks hervor. Isotonische und gleichzeitig isoviscöse Lösungen, intravenös injiziert, bewirken beim Kaninchen eine starke Diurese und eine deutliche Senkung des Blutdruckes. Bei Anwendung von isotonischen und isoviscösen Lösungen tritt eher eine Steigerung des Blutdrucks und eine viel geringere Diurese ein. ROGER schlägt vor, bei Erkrankungen, die von einer erhöhten Viscosität des Blutes begleitet sind, hypertotonische Kochsalzlösungen zu verwenden. Er hat auch die antitoxische Wirkung des Kochsalzes bei intravenöser Injektion von Pepton studiert. Dabei hat sich gezeigt, daß die Ergebnisse bei Hunden und Kaninchen keineswegs die gleichen sind. Bei Hunden vermag das Kochsalz den Peptonshock nicht aufzuhalten, beim Kaninchen, wo durch die Peptoninjektion kein echter Shock hervorgerufen werden kann, treten nach der Injektion Erscheinungen auf, die vielmehr auf Schwankungen des Blutdrucks zurückzuführen sind. Diese Erscheinungen können durch hypertotonische Kochsalzlösungen unterdrückt werden. Der Histaminshock, der auch beim Kaninchen erzeugt werden kann, wird durch Kochsalzinjektionen nicht günstig beeinflußt. Die Toxizität des Morphiums wird durch Kochsalzinjektionen gesteigert. Dabei sind die auftretenden Vergiftungserscheinungen nicht die gewöhnlichen. Statt einer langsamen und tiefen Atmung tritt eine schnelle und oberflächliche ein. ROGER glaubt durch seine Untersuchungen die Wirkung von hypertotonischen Kochsalzinjektionen bei zu Intoxikation führenden Darmverschlüssen, zum Teil wenigstens, geklärt zu haben.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Arbeiten von TRUSLER. Er fand, daß bei hochsitzender Darmstenose die fehlende Reabsorption des Chlors aus dem Magensaft zu Hyperchlorämie führt, die an dem toxischen Symptombild Anteil haben soll. Bei Magentetanie tritt eine Hypochlorämie bis 200 mg⁰/₁₀₀ Kochsalz im Blute ein, worauf die tetanischen Symptome zurückgeführt werden. Erwähnt wird ferner die Hypochlorämie bei Sublimatvergiftung, wobei aber die parenterale Kochsalzzufuhr nicht die gleiche heilende Wirkung hat wie bei der genannten Tetanieform.

Schließlich interessiert vielleicht noch eine Studie von DELL' AQUA über Kochsalzaustauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. Bei gleichzeitiger Untersuchung des Kochsalzspiegels im Capillar- und Venenblut nach RUSZNYAK nüchtern sowie 30—90 Minuten nach der Zufuhr von 10 g Kochsalz in einem Achtel Liter Wasser per os findet sich bei Normalen und verschiedenen

Erkrankungen ein parallelgehendes Ansteigen. Die capillarvenöse Differenz bleibt unverändert etwa $10 \text{ mg}^0/0$. Bei Nierenerkrankungen mit stärkeren Nierenfunktionsstörungen, bei Diabetes mellitus und bei manchen Fällen von Fettsucht wird durch die Zunahme der capillarvenösen Differenz eine Retentionsneigung der Gewebe für Kochsalz mit dieser Methode nachweisbar. Die, wenn überhaupt vorhandene, geringe capillarvenöse Differenz im Kochsalzgehalt des Nüchternblutes steigt bei diesen Erkrankungen nach Kochsalzbelastung abnorm stark an. Das bedeutet, daß das Gewebe dem strömenden Blut Kochsalz entzieht.

b) Klinisches.

Die letztzitierte Arbeit von DELL' AQUA leitet uns bereits über zu der klinischen Auswertung der Kochsalzstudien in Blut und Geweben, über die allerdings in den letzten Jahren außerordentlich wenig gearbeitet worden ist.

Über Belastungsversuche mit Kaliumsalzen machte NORN sehr eingehende Untersuchungen, in denen vor allem die Schwankungen der Kaliumkonzentration im Blutplasma bei Eingabe und Ausscheidung von Kaliumsalzen verfolgt werden. Der Organismus ist nach den Arbeiten von BUNGE imstande, selbst größere Kaliummengen rasch aus dem Plasma zu entfernen und das Auftreten schädlicher Kaliumkonzentrationen über $0,045^0/0$ zu verhindern. Bei Kaninchen konnte durch Eingabe von 2 g Kaliumchlorid die Kaliumkonzentration im Plasma um bis zu $100^0/0$ gesteigert werden. Im Selbstversuch erzielte NORN eine Steigerung von $64^0/0$, $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Einnahme von 12 g Kaliumchlorid. Die Steigerung dauerte mehrere Stunden und war schon eine halbe Stunde nach der Zufuhr des Salzes sehr ausgeprägt. Nach der Infusion von Kaliumsalzen zeigen nephrektomierte Kaninchen während des ganzen Versuches eine andauernde Steigerung des Kaliumgehaltes im Plasma.

Bei Tieren mit normaler Nierentätigkeit steigt die Konzentration zunächst auf das doppelte und fällt dann zu einem über dem Ausgangswert liegenden Niveau, das für mehrere Stunden beibehalten wird. Zu Beginn strömt das Kalium vorwiegend in die Gewebe ab, später überwiegt die Ausscheidung durch die Nieren, wobei sich ein intensiver Kaliumstrom aus dem Gewebe zum Plasma entwickelt. Die Kaliumpassage durch die Capillarwände muß leicht, bei einer sehr kleinen Differenz der osmotischen Drucke vor sich gehen. Die Hebung der Kaliumkonzentration im Plasma nach Salzzufuhr muß also mit einer solchen in den Geweben in Zusammenhang stehen. Die Nieren scheiden mit dem Kalium auch erhöhte Mengen von Natrium und Wasser aus, das Kalium überwiegt vor allem im späteren Verlauf des Versuches. Eine konstante Beziehung zwischen Kaliumkonzentration im Plasma und Ausscheidung braucht nicht zu bestehen. Nach Theophyllin erfolgt ein Sinken der Kaliumkonzentration im Plasma bei sehr erheblicher Steigerung der Ausscheidung. Die Erscheinungen dauern mit steigender Intensität mehrere Stunden an. Hauptangriffspunkt der Theophyllinwirkungen scheinen die Nieren selbst zu sein. Von der Wasserdurese wird die Kaliumausscheidung weder stark noch regelmäßig beeinflusst. So bestehen deutliche Unterschiede gegenüber der Theophyllindurese.

Kochsalzbelastungen führte MORETTI aus mit dem Zweck, die viel umstrittenen Beziehungen des Reststickstoff- und Kochsalzspiegels im Blute zur Alkalireserve zu klären. Er untersuchte deshalb den Gehalt des Plasmas an

Reststickstoff, Kochsalz, Harnstoff und Protein bei verschiedenen Kochsalzbelastungen (4—15 g pro Tag) in einem Fall von Schrumpfniere mit urämischen Erscheinungen. Unter wechselnder Kochsalzbelastung fiel der Harnstoffgehalt des Serums von 275 auf 62 mg⁰/₀, während gleichzeitig der Kochsalzgehalt erheblich anstieg. Hierbei besserte sich das Allgemeinbefinden bis zu einem gewissen Grade. Bei weiterer Verabreichung des Salzes trat wiederum eine Verschlechterung ein. Die bis dahin normale Alkalireserve sank bis auf 41,4. Jedenfalls reiht sich dieser Fall den Beobachtungen von LÉON BLUM u. a. an, wonach eine Azotämie und urämische Symptome ohne Azidose bestehen und mit niedrigem Kochsalzgehalt einhergehen können. (Die Arbeiten von L. BLUM und seinen Mitarbeitern, die in meinem letzten Referat schon eingehend berücksichtigt sind, nochmals zu zitieren, verbietet der Raummangel.) In diesen Fällen ist die Azotämie durch große Mengen Kochsalz zum Sinken zu bringen. In jedem Falle von Nephritis ist daher die Kochsalzbilanz und der Kochsalzspiegel im Blut zu prüfen. Eine schematisch salzlose Kost ist nicht für alle Fälle geeignet und kann unter Umständen sogar die Stickstoffretention noch begünstigen.

Über die Ausscheidung von Kochsalz durch die Nieren nach intravenösen Injektionen arbeitete SEMONE. Kaninchen wurden pro Kilogramm Körpergewicht 3 ccm einer auf 38° erwärmten, 0,974⁰/₀igen Kochsalzlösung intravenös injiziert. Während der Infusionsdauer und in den folgenden 3 Stunden wurde die Chlorausscheidung im Harn nach VOLHARD bestimmt. Bei Infusionsmengen von 200—600 ccm pro Kilogramm Körpergewicht gehen die Ausscheidung, daher auch die Retention von Wasser und Chloriden einander annähernd parallel. Unabhängig von der infundierten Menge zeigt die Kochsalzretention nur geringe Schwankungen. Bei Verwendung mittlerer Mengen (400 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) schien eine größere Tendenz zur Retention zu bestehen als bei Injektion der ganz kleinen und ganz großen Mengen.

Sehr zahlreich sind wiederum die Arbeiten aus der Schule LÉON BLUMS über den Zusammenhang zwischen Chlorretention bzw. -ausscheidung und Urämie, Azotämie sowie Entstehung von Ödemen. Nur einiges soll hervorgehoben werden.

LAUDAT untersuchte den Chlorgehalt des Plasmas und der roten Blutkörperchen bei Nephritis mit Retention. An 9 Nierenkranken wurden 40 Blutproben untersucht. Das wichtigste Ergebnis der Analysenreihe ist der Nachweis, daß zwischen dem Nichteiweißstickstoff und dem Plasmachlor keine strenge Beziehung besteht. Oft begleitet eine erhebliche Verringerung des Chlorgehaltes eine besonders hochgradige Steigerung des Nichteiweißstickstoffes. Doch ist darin keine feste Regel zu erblicken. Das Verhältnis der Verteilung des Chlors auf Plasma und Erythrocyten ist meist fast unverändert. Der Quotient ist etwas größeren Schwankungen als in der Norm unterworfen.

Über Azotämie durch Salzmenge berichtet noch BLUM selbst 1930 in einer zusammenfassenden Arbeit und weist auf die Priorität seiner Hypothese gegenüber RATHERY hin. BILBAO und GRABAR konnten für diesen Zusammenhang auch einen experimentellen Beweis am Kaninchen erbringen. Mit Hilfe von Diuretin und mit salzarmer Kost wurde bei den Tieren eine Kochsalzverarmung erzeugt. Mit der Abnahme des Chlorgehaltes im Blute ging eine Zunahme des Blutharnstoffes parallel. Umgekehrt machte Kochsalzinjektion eine Abnahme

des Harnstoffes im Blute. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretin und Kochsalz blieb der Harnstoff unverändert. In dem gleichen Sinne sprechen auch eine Reihe von Arbeiten aus der BLUMSchen Schule, so von VAN CAULAERT und mehreren anderen Untersuchern.

Die gegenseitige Rolle von Natrium und Chlor bei der Bildung BRIGHTHScher Ödeme, deren Erforschung auch das Verdienst von LÉON BLUM und AMBARD ist, studierten neuerdings wieder LAUDAT und GRANDSIRE. Bei einer vorwiegend epithelialen Nierenerkrankung wurde die Kochsalzausscheidung in einer kochsalzarmen Vor- und Nachperiode und einer Hauptperiode mit täglicher Zulage von 10 g Kochsalz geprüft, wobei in der Hauptperiode Ödeme auftraten, in der Nachperiode wieder verschwanden. In der Hauptperiode wurden Natrium und Chlor entsprechend ihrer Zufuhr als Natriumchlorid zurückgehalten und in der Nachperiode wieder ausgeschieden. Für die Ödembildung sind demnach Natrium und Chlor in gleichem Maße verantwortlich zu machen. Weder Natrium noch Chlor wirken ödemerzeugend, sondern Natriumchlorid.

4. Calcium.

Über die Rolle des Calciums, insbesondere des Serumcalciumspiegels bei verschiedenen Formen von Nephritiden liegen eine Reihe neuerer Arbeiten vor. Nachdem in früheren Jahren insbesondere STEINITZ und LEBERMANN auf die Bedeutung der wiederholten Calciumbestimmung im Serum bei Niereninsuffizienz hingewiesen haben, wurden in der letzten Zeit eine Reihe von Nachprüfungen vorgenommen.

In neuerer Zeit arbeitete vor allem HASE über die Höhe des Serumcalciums bei Nierenkrankheiten und seine Beziehungen zu anderen Blutbestandteilen. Bei 50 Nierenkrankheiten wurde die Bestimmung von Serumcalcium, Serumeiweiß, Plasmaalkalireserve, Plasmaphosphat, Reststickstoff und Harnstoffstickstoff vorgenommen. Die Ergebnisse waren folgende: 1. Bei 31 Fällen = 62% fand sich eine Verminderung des Serumcalciumwertes. 2. Diese Verminderung des Serumcalciumwertes hat einige Beziehungen zur Serumeiweißherabsetzung, zur Erhöhung der Phosphate und der Alkalireserve, nicht aber, im Gegensatz zu Behauptungen früherer Forscher, zur Vermehrung des Reststickstoffes und Harnstoffstickstoffes. 3. Die Calciumverminderung findet sich zwar relativ häufiger in schweren Fällen als in leichten, geht aber nicht immer mit der Schwere der klinischen Symptome parallel. Wenn das Serumeiweiß, das bei Kranken mit starkem Ödem und Hydrämie erniedrigt gefunden worden war, sich mit der Besserung der klinischen Symptome und der Abnahme der Ödeme vermehrt, so erhöht sich auch der Calciumspiegel. 4. Es gibt kein besonderes Verhältnis zwischen der Zeitdauer des Krankheitsverlaufes und der Calciumverminderung. Diese läßt sich bei verschiedenen Krankheitsformen, Nephrose, Nephritis und Schrumpfnieren nachweisen.

OZU untersuchte sowohl an mehreren Nierenkranken als auch an experimentell nephritischen Kaninchen (Kaliumchromat, arsenige Säure, Uranacetat) den Serumcalciumspiegel nach INONE und die Kohlensäurespannung im Plasma nach VAN SLYKE. Er fand, daß in fast allen Fällen der Calcium- und Kohlensäuregehalt mit der Schädigung der Nierenfunktion zusammen sanken, wenn auch dies bei der Kohlensäurespannung weniger ausgeprägt ist wie beim

Calciumspiegel. Der Zustand der Nierenfunktion wurde dabei vorwiegend nach ROSENBERG und HELLFORS beurteilt. Als Kriterium des Zustandes bei Nierenleiden kann auch die Bestimmung des Serumcalciums gelegentlich von Nutzen sein.

GELERA untersuchte an 22 Nierenkranken Calcium, Kalium, Cholesterin, Blutzucker und Alkalireserve im Blute. Er fand bei vorwiegend nephrotischen Formen das Verhältnis Kalium : Calcium stark erhöht (4,0—5,6). Die Hypercholesterinämie in diesen Fällen wird bestätigt, in einigen derselben besteht eine Tendenz zur Alkalose (Alkalireserve 70—79). Die vasculären Formen zeigen einen um die Norm schwankenden Quotienten Kalium : Calcium, zuweilen leichte Cholesterinerhöhung, in zwei Fällen azidotische Werte für die Alkalireserve. Bei Mischformen war kein bestimmtes Verhältnis dieser Größen erkennbar. Überhaupt sind diese Serumanomalien nicht in jedem Falle ausgesprochen, es besteht nur die allgemeine Tendenz nach dieser Richtung.

In Bestätigung früherer Ergebnisse anderer Autoren fanden ACHARD und ORNSTEIN bei chronischen Nephritiden eine Verminderung des Serulkalkes und des (refraktometrisch bestimmten) Serumeiweißes. Die Werte schwankten zwischen 8,6 und 9,3 mg⁰/₁₀₀ Serumcalcium. Besonders niedrige Calciumwerte fanden sich bei einigen Lipoidnephrosen (6,8—8,3 mg⁰/₁₀₀ Calcium). Zugleich bestand hierbei auch eine starke Serumeiweißverminderung.

Eingehende theoretische und klinische Untersuchungen über die Verhältnisse bei Nephrose und ihre Beziehungen zur Tetanie stammen von KLINKE. Bei einem 6jährigen Jungen mit typischer Lipoidnephrose trat im Anschluß an ein Erysipel des Gesichtes, das mit Scharlachseruminjektionen behandelt wurde, ohne ersichtlichen Grund plötzlich eine starke Diurese auf. Dabei sank die Albuminurie und das spezifische Gewicht des Harns auf 1003 ab. Zwei Tage später traten sehr schmerzhafte Karpopedalspasmen mit starker elektrischer Übererregbarkeit auf. Trotz Injektion von Calcium und Parathyreoid-COLLIP gingen die tetanischen Symptome nur langsam zurück und schwanden erst nach Abklingen der starken Diurese restlos. Bei der Lipoidnephrose traten trotz der gleichen Calcium- und Phosphorveränderungen wie bei der Tetanie nie tetanische Symptome auf. Man erklärt das damit, daß die bei der Lipoidnephrose bestehende Blutazidose die Wirkung der Phosphatvermehrung, die calciumtionisierend wirkt, kompensiert. Trotz niedriger Serumcalciumwerte bei der Nephrose besteht keine vermehrte Adsorption der Calciumionen an Serumeiweißkörper. Tritt diese — trotz bestehender Azidose — ein (Wirkung des Serums oder des Erysipels?), so kann auch bei der Lipoidnephrose eine echte Tetanie zustande kommen. Daß die Störung hier im Gewebe und nicht in der Parathyreoidea saß, ergab die Wirkungslosigkeit des Parathyreoidhormons.

Schließlich machte SCRIVER Mitteilungen über die Ausscheidung von Calcium in zwei Fällen von Nephrose, die mit Nebenschilddrüsen behandelt wurden. Die ausgeschiedene Calciummenge war hier sehr klein. Parathyreoidextrakt hatte darauf keinen Einfluß, erhöhte aber den Kotkalk erheblich. Gleichzeitig stieg der zuvor recht niedrige Blutcalciumwert etwas an (von 5,7 auf 6,8 mg⁰/₁₀₀). Zur Erhöhung des Serumcalciums bei Nephrose sind hohe Hormondosen notwendig. Im übrigen wird es aber auch durch Calciumlactatverabreichung gesteigert.

5. Fermente.

Die Untersuchung von Blut und Urin auf ihren Fermentgehalt wird schon seit vielen Jahren zur Prüfung der Nierenfunktion angewandt. Es handelt sich dabei allerdings um recht komplizierte und zeitraubende Methoden, so daß diese Funktionsprüfungen in der jetzigen Form kaum je Eingang in die allgemeine klinische Diagnostik finden werden. Dazu kommt noch, daß der Ausfall der Fermentproben, insbesondere der noch verhältnismäßig am meisten geübten Diastasebestimmung, ein zu vieldeutiger ist, als daß er bindende Schlüsse auf die Arbeitsfähigkeit des Urogenitalsystems allein gestatten würde. Im ganzen ist die neuere Literatur darüber sehr spärlich.

a) Die Diastaseprobe.

Über die WOHLGEMUTHSCHE Bestimmung des Diastasegehaltes in Blut und Urin zur Nierenfunktionsprüfung ist früher mehr gearbeitet worden als jetzt. Wohl wird auch heute noch viel darüber geschrieben, indes beziehen sich die neueren Untersuchungen weniger auf die Nierenfunktion als vielmehr auf eine Reihe anderer Erkrankungen, insbesondere Affektionen der Bauchspeicheldrüse, wo der Diastasebestimmung heute noch ein sehr weites Feld eingeräumt wird. Daraus allein erklärt sich schon, daß für unsere Zwecke die differentialdiagnostische Bedeutung der Diastaseprobe viel von ihrem Wert verloren hat.

SCHAANING modifizierte das Verfahren der Diastasebestimmung in folgender Weise: In das erste Glas kommt 1 ccm der diastasehaltigen Flüssigkeit, in die Gläser 1—12 je 1 ccm Phosphatpufferlösung. Danach kommt aus dem ersten Glas je 1 ccm in das zweite, nach guter Mischung aus dem zweiten in das dritte usw., zuletzt wird aus dem letzten Glase 1 ccm weggegossen. Dann werden jedem Glase 2 ccm einpromilliger Stärkelösung (in Kochsalz) zugesetzt. Die Gläser bleiben dann eine halbe Stunde im Brutschrank bei 38°, dann werden sie durch Auffüllen mit destilliertem Wasser gekühlt. Auf Zusatz von Jodjodkaliumlösung erfolgt dann die Ablesung. Während die Anwendung in Blut und Urin keinen Schwierigkeiten begegnet, ist der Nachweis der Diastase im Stuhl mit zahlreichen Fehlerquellen behaftet. Die Proben werden in der Hauptsache positiv bei akuten Pankreaserkrankungen, Parotiserkrankungen, diffuser Peritonitis, perforiertem Magengeschwür, namentlich, wenn die Perforation gegen das Pankreas hin erfolgt.

Die Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten, insbesondere mehrere Untersuchungen von SKOOG, beschäftigen sich ebenfalls mit der Verwertbarkeit der Diastaseuntersuchungen bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, bei Affektionen der Bauchhöhle überhaupt und schließlich bei akuten Infektionskrankheiten sowie in der Schwangerschaft. Es kann darauf nicht näher eingegangen werden. Speziell über die Bedeutung der Probe bei Nierenaffektionen liegen nur Arbeiten von GELERA und von SCHMERL vor.

GELERA kommt allerdings auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht, daß der Nachweis der Diastase ein ausgezeichnetes Mittel sei, um auch geringe Funktionsstörungen der Niere nachzuweisen. Damit die Untersuchung jedoch gute Resultate ergeben soll, muß man sich nicht darauf beschränken, nur die diastatische Harnkonzentration oder die Konzentration des Harnes und Blutes

zu bestimmen, sondern man muß auch die Blutkonzentration mit dem „diastatischen Debit“, d. h. mit der totalen Harnausscheidung nach der Formel von AMBARD vergleichen.

SCHMERL untersuchte unter den gleichen Versuchsbedingungen (bezüglich p_{H} , Kochsalzzusatz, Pufferung) bei Gesunden, Zuckerkranken und Nephritikern den Diastasegehalt des Urins. Er fand, daß die Harndiastase beim Nephritiker verringert ist, ausgenommen beim Nierenamyloid, wo die vermehrte diastatische Wirkung des Harns auf die Anwesenheit fermentreicher cellulärer Bestandteile zurückzuführen ist. Die vermehrte Diastasewirkung des Diabetikerharns läßt sich nicht auf das abnorme Milieu dieser Harns zurückführen, vielmehr sprechen Versuche am Phlorrhizintier und das analoge Verhalten der Nephritiker auch beim Diabetes für eine verminderte Diastasedurchlässigkeit der Niere, zumal der Diastasegehalt des Blutes hier nicht abnorm niedrig liegt.

Von einigem Interesse sind noch die Untersuchungen von NØRBY über die Schwankungen der Harndiastase mit der Harnkonzentration. Selbstversuche mit der Bestimmung der Diastasewerte nach WILLSTÄTTER (Stärkespaltung zu Maltase in der Zeiteinheit) ergaben folgendes: Es zeigten sich erhebliche Schwankungen im Diastasegehalt des Harns. Je geringer das spezifische Gewicht und der Chlorgehalt waren, um so geringer ist auch das stärkespaltende Vermögen und umgekehrt. Man muß deshalb bei der Bewertung der Diastasezahlen auch die Diurese berücksichtigen. Eine große Diurese mit Erhöhung der Diastasewerte hat eine diagnostische Bedeutung, während dieselben Zahlen bei geringerer Flüssigkeitsausscheidung keine wesentliche Bedeutung besitzen. Man darf deshalb auch nicht allein die Diastasewerte angeben, sondern man muß vielmehr die erhaltene Zahl für den Kubikzentimeter mit der Größe der Diurese multiplizieren, um so einen Ausdruck für die innerhalb eines Tages durch die Nieren ausgeschiedene Diastasemenge zu erhalten.

b) Andere Fermentproben.

Eine neue, auf dem Prinzip der Fermentbestimmung fußende Nierenfunktionsprüfung haben BRAIN und KAY ausgearbeitet. Sie gehen von der Vorstellung aus, die in den Arbeiten von EICHHOLTZ, ROBINSON und BRUTT niedergelegt ist, daß der Phosphor des Urins in der Niere durch fermentative Spaltung der Phosphate aus den Phosphorsäureestern des Blutes gebildet wird. In einer früheren Arbeit konnten sie zeigen, daß der Gehalt der Niere an Phosphatase vermindert ist. Nach Injektion von Glycerinphosphorsäure tritt eine Vermehrung der Phosphorsäureester im Plasma auf. Diese Ester werden von der Niere abgebaut. Nach einer Stunde sind die Werte im Plasma bei Normalen wieder auf ihren Ausgangswert gesunken. Dementsprechend erfolgt in der ersten Stunde nach der Injektion eine Mehrausscheidung von Phosphorsäure im Urin. Obgleich eine quantitative Beziehung zwischen dem im Urin erscheinenden Extraphosphor und der Schwere der klinischen Erscheinungen nicht immer festzustellen war, soll die Probe doch brauchbarere Ergebnisse liefern als die Phenolsulfonphthaleinausscheidung und die Harnstoffausscheidung. Die Technik ist folgende: der Patient erhält morgens ein leichtes Frühstück, möglichst fettarm zur Vermeidung einer stärkeren Lipämie. 2½ Stunden später entleert er seine Blase. Eine Stunde danach erhält er 400 ccm Wasser. In der danach entleerten Zweistundenportion wird der Gesamtphosphor bestimmt.

Dann werden 10 ccm einer 5⁰/₁₀igen Glycerinphosphorsäurelösung intravenös injiziert. Eine Stunde später wird der Urin wieder gesammelt und der Phosphor darin bestimmt. Bei Albuminurie muß zuvor enteiweißt werden. Aus der Differenz der beiden Bestimmungen, auf eine Stunde berechnet, wird der Extraphosphor gefunden. Die Ergebnisse waren folgende: Ein Extraphosphor, der niedriger als 150 mg ist, weist auf eine Schädigung der Niere hin. Je niedriger der Extraphosphor, desto größer die Nierenschädigung. Bei Endzuständen von chronischer Nephritis wird fast gar kein Extraphosphor mehr ausgeschieden. Auffallend ist, daß chronisch Nierenkranke ohne die Belastung mit Glycerinphosphorsäure mehr Phosphor pro Stunde ausscheiden als Gesunde. Vielleicht hängt dieser Befund mit der Erhöhung des Blutphosphors zusammen und ist als dauerndes Arbeiten der übrig gebliebenen Nierenfunktion aufzufassen. Die Probe ist völlig harmlos. Der Teststoff gelangt sicher in den Kreislauf. Andererseits muß man sich aber davon überzeugen, daß kein Urin der Untersuchungsperioden in der Blase zurückbleibt. Bei Ödemen ist es falsch, die Menge der zu injizierenden Glycerinphosphorsäure, deren Dosierung überhaupt schwierig ist, auf das Gewicht zu berechnen. Deshalb empfehlen BRAIN und KAY stets 550 mg Substanz zu injizieren. Die Probe gibt dann bessere Resultate wie die anderen Nierenfunktionsprüfungen. Jedoch gibt sie erst bei ziemlich umfangreicher Zerstörung der Niere positive Resultate.

KLEIN und NONNENBRUCH arbeiteten über das Verhalten der Fermente im Blut von Urämiekranken. Die Untersuchungen ergaben eine Herabsetzung der glykolytischen, lipolytischen und eine relative Verminderung der diastatischen Fermentwirkung des Blutes von Patienten mit echter Urämie. Die Herabsetzung der glykolytischen und lipolytischen Fermentwirkung des Blutes wurde besonders deutlich bei Patienten gefunden, die sich im Coma uraemicum befanden. Am deutlichsten herabgesetzt ist die glykolytische Wirkung des Blutes Urämiekranker. Der Abbau des Zuckers in der dem Blute zugesetzten Glykoselösung ist hier innerhalb 24 Stunden nur halb so groß wie beim Gesunden. Die Herabsetzung des Diastasegehaltes des Blutserums Urämiekranker ist eine relative (starke Herabsetzung des Diastasegehaltes des Urins bei nur geringer oder fehlender Erhöhung des Diastasegehaltes des Blutserums). Sie soll sogar bei bestehender Retention stark erhöht sein, wie dies bei anderen Substanzen, deren Ausscheidung durch die Niere gestört ist, auch eintritt. Die Hemmung der Fermentwirkung kann entweder durch Herabsetzung der Fermentproduktion von seiten der durch die urämischen Toxine geschädigten Organzellen bedingt sein oder aber durch die Veränderung des Milieus (Wasserstoffionenkonzentration, Ionenmilieu) hervorgerufen sein. Welcher dieser Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung ist, konnte noch nicht sicher festgestellt werden.

6. Andere körpereigene Stoffe.

Hier ist noch kurz auf die Bedeutung des Cholesterins und der Phosphorverbindungen für die Nierenfunktion hinzuweisen.

GAVRILA und BERAVIN fanden in Fortsetzung ihrer früheren Untersuchungen bei chronischer Nephritis eine Hypercholesterinämie bis zu 0,46⁰/₁₀, wobei zwischen Cholesteringehalt einerseits, Blutdruck, Vermehrung des Reststickstoffes und Chlors andererseits keine Beziehung besteht. Auch zwischen Albuminurie und

Hypercholesterinämie lassen sich feste Regeln nicht finden. Bei demselben Patienten bestehen Schwankungen, die mit den anderen Faktoren der Nephritis nicht in Zusammenhang stehen.

In allerneuester Zeit veröffentlichten LICHTENSTEIN und EPSTEIN ihre Arbeiten über die Blutlipide bei Nephrose und chronischer Nephritis mit Ödem. In 3 Fällen von Lipoidnephrose, je einer luetischen und Amyloidnephrose sowie 7 Fällen von chronischer Glomerulonephritis mit Ödem fanden sich erhöhte Werte für Blutcholesterin, sowohl für freies als verestertes und für Phosphatide.

In 6 Fällen betrug die Esterfraktion 80—90% des Gesamtcholesterins. Die Lipämie war gewöhnlich vergesellschaftet mit einer Abnahme des Serumeiweiß, insbesondere des Albumins. Die Vermehrung von freiem und verestertem Cholesterin sowie von Phosphatiden lag bei den chronischen ödematösen Nephritiden in denselben Grenzen wie bei den Nephrosen.

Bei der experimentellen Uranylacetat-Nephritis der Hunde kommt es nach LEVUE in tödlichen Fällen zur Hypocholesterinämie, bei den anderen Fällen zur Hypercholesterinämie. In gleicher Weise geht der Stickstoff des Blutes bei den tödlichen Fällen hinauf, während er sonst unbeeinflusst bleibt. Die Hypercholesterinämie ist begleitet von Azotämie. Diese Untersuchungen des Blutes, besonders die Cholesterinbestimmungen, scheinen demnach für die Prognose der Nierenkrankheiten wichtig zu sein.

Über *die Bedeutung des Phosphors für die Nierenfunktion* liegen nur wenige neuere Arbeiten vor.

Eingehende Untersuchungen darüber machte BRULL. Er fand auf Grund zahlreicher Versuche an Hunden, unter wechselnden Bedingungen, daß die Gesamtmenge der anorganischen Phosphate im Harn von drei Faktoren maßgebend beeinflußt werde, nämlich: von der Plasmakonzentration, der Sekretionsschwelle und der Konzentration durch die Nierenepithelien. Sie schwankt in demselben Maße wie die Konzentrationsschwelle überschritten wird. Die Diureseschwankungen haben auf die Gesamtmenge kaum einen Einfluß, solange sie sich in normalen Grenzen halten. Nur bei sehr beschränkter Harnmenge kann die Ausscheidung anorganischer Phosphate vermindert sein. Nach Injektion großer Phosphatmengen verschwindet die Erhöhung des Plasmaphosphatpiegels bedeutend früher, als die entsprechende Menge Phosphat ausgeschieden sein kann. Wahrscheinlich geht ein Teil des injizierten Phosphates in kolloidale Form über. Calciuminjektion führt zu einem Anstieg des Phosphatgehaltes des Plasmas, ebenso die Narkose. Im allgemeinen sind die Schwankungen des Blutphosphatpiegels sehr gering und es besteht offenbar das Bestreben zur Konstanterhaltung eines Gleichgewichtszustandes bei Störungen jeglicher Art. Die Ausscheidungsschwelle in der Niere dagegen unterliegt erheblichen Schwankungen, die hauptsächlich von dem Gehalt des Blutes an Phosphaten, Calcium und Hypophysensubstanzen beeinflußt werden. Von der Durchlässigkeit der Capillarendothelien und von dem Konzentrierungsvermögen der Nierenepithelien scheint die Phosphatschwelle unabhängig zu sein. Das Konzentrierungsvermögen der Niere, soweit es der Beurteilung zugänglich ist, bleibt ziemlich konstant. Die einzige Möglichkeit, es experimentell zu beeinflussen, ist die lokale Narkose der Niere im Herzlungennierenpräparat nach STARLING. Sie führt zu völliger Aufhebung des Konzentrierungsvermögens für Phosphate.

Der wichtigste Faktor für die Phosphatausscheidung ist offenbar der physikalisch-chemische Zustand der Phosphate im Blut. Ein Teil derselben befindet sich in einem Zustand, in dem die Ausscheidung unmöglich ist. Das Verhältnis dieses nicht ausscheidbaren Phosphates zum Gesamtphosphat ist sehr variabel. Calciumsalze erhöhen den nicht sezernierbaren Anteil und auch ein Teil des injizierten Phosphates geht stets in diese Form über. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um die von EICHHOLTZ und STARLING vermuteten kolloidalen Calciumphosphate.

BOLLIGER arbeitete über den Einfluß häufiger intravenöser Injektionen von Phosphatlösungen auf normale und nephritische Hunde, insbesondere auch an Hunden mit chronischer Röntgenstrahlennephritis. Die gesunden Tiere zeigten bis auf eine gelegentliche leichte Albuminurie keinerlei Nierenschädigungen. Leichte, langsam fortschreitende Nierenerkrankungen wurden durch die Phosphatinjektionen zum Stillstand gebracht, schwere, fortgeschrittene Erkrankungen wesentlich gebessert und der Eintritt der Urämie durch verbesserte Ernährung auf viele Monate hinaus verzögert. Dadurch ist festgestellt, daß die Phosphatlösungen für Nierenfunktionsprüfungen sehr brauchbar sind ohne jede Gefahr der Nierenschädigung.

Nach NAKADA ist die Retention des anorganischen Phosphors im Blut von größerer prognostischer Bedeutung als die Stickstoffretention. Phosphorretention über 5 mg⁰/₀ mit einer Reststickstofferhöhung über 50 mg⁰/₀ kombiniert zeigt eine schwere Nierenschädigung an. Reststickstoffretention ohne Phosphorretention gibt eine weniger schlechte Prognose quoad tempus. Bei Urämie finden sich immer hohe Werte für Phosphor im Blute.

Schließlich machte noch SCHULZ Studien über die Phosphorausscheidung und -retention bei Gesunden und Nierenkranken und erprobte gleichzeitig auch eine Art Phosphorbelastung. Bei nüchternen Gesunden ist der anorganische Phosphor im Plasma gleich oder niedriger als der im Gesamtblute, bei retinierenden Nephritikern etwas höher. Gleichzeitige Phosphor- und Kreatininretention gibt eine schlechte Prognose. Intravenöse Phosphatinjektion (3 Teile einer 9⁰/₀igen Natriumphosphatlösung auf 17 Teile 9,6⁰/₀iger basischer Natriumphosphatlösung) ist unschädlich und bewirkt einen schnellen Anstieg und langsamen Abfall des Blutphosphors, der im Serum erheblicher ist als in den Zellen, ferner vermehrte Phosphorausscheidung im Harn und in geringerem Grade auch im Stuhl. Normalerweise werden 50⁰/₀ des injizierten Phosphors in 4 Stunden im Harn wieder ausgeschieden. Bei Nierenfunktionsstörungen ist die ausgeschiedene Phosphormenge im Harn geringer und die Rückkehr des Blutphosphors zum Ausgangswert langsamer. Normalerweise verhält sich der anorganische Phosphor im Harn zum Gesamtphosphor im Stuhl wie 2,5 : 2,9.

7. Die Säuren- und Basenausscheidung.

Wie zu erwarten, hat die Untersuchung der Säuren- und Basenausscheidungsfähigkeit der Nieren, die wohl als die jüngste der wichtigeren Nierenfunktionsprüfungen zu bezeichnen ist, in den letzten Jahren von sehr vielen Seiten eine gründliche Bearbeitung erfahren. Sie ist die Untersuchungsmethode, die auch dem Zuge der neuen experimentell-medizinischen Forschung entspricht, physikalisch-chemische Gesichtspunkte in den Vordergrund zu stellen. Hier bewährt

sich der klinischen Untersuchung mit großem Vorteil die Pionierarbeit, die vor mehreren Jahrzehnten bereits SPIRO und HENDERSON geleistet haben. Ihre rein theoretischen, größtenteils auf Modellversuche aufgebauten Forschungen sind heute von allergrößter Bedeutung für die gesamte experimentelle Analyse des Mineralhaushalts geworden. Es ist unmöglich, über die Ergebnisse der Säuren- und Basenbelastung als des klinisch wesentlichsten Teiles dieser Arbeiten zu sprechen ohne eine Einleitung über die theoretischen Arbeiten über den Säure- und Basenhaushalt zu geben. Die Fülle des vorliegenden Materials macht es zur unabweisbaren Pflicht, nur das Allerwichtigste herauszugreifen.

a) Theoretisches über den Säuren- und Basenhaushalt.

Hier sind in erster Linie die Arbeiten über die Bedeutung der Magensekretion für das Säure-Basengleichgewicht und für die Säureausscheidung durch die Niere von Interesse.

HERRMANN und SAKO stellten Untersuchungen über die Höhe der Alkalireserve bei Hyper- und Isochlorhydrie ohne und mit Probefrühstück nach der Verdauung an. Bei Hyperchlorhydrie hielten sich die Werte für die Alkalireserve an der unteren normalen Grenze, nach Probefrühstück zeigte sich eine Erhöhung der Alkalireserve, ebenso sind deren Schwankungen bei der Verdauung deutlich vergrößert. Es besteht eine auffällige Übereinstimmung zwischen den Säurekurven des Magensaftes und den digestiven Schwankungen der Alkalireserve. Bei Isochlorhydrie, wenn der Magen nicht mehr imstande ist, die Salzsäure genügend zu konzentrieren, liegen die Werte der Alkalireserve an der oberen Grenze oder darüber, um nach dem Probefrühstück unverändert zu bleiben oder sogar zu sinken. Es ist demnach während der Verdauung bei Hyperchlorhydrie die Blutreaktion nach der alkalischen Seite, bei Isochlorhydrie nach der sauren Seite gefährdet, was im ersten Fall durch verminderte Atmungs-tätigkeit und durch vermehrte Ausscheidung basischer Valenzen in den Harn ausgeglichen wird. Auch die Abgabe alkalischer Valenzen mit Darm- und Pankreassaft ist von Einfluß, so daß die Kurven der Tageschwankungen beim normalen Erwachsenen nur die Schnittpunkte zweier Vorgänge, die mit dem Chlorverlust des Magensekretes einerseits, andererseits mit dem Alkaliverlust durch Pankreas- und Galleabsonderung zusammenhängen, darstellen.

In ganz ähnlicher Weise beschäftigt sich BAKALTSCHUK mit der Funktion des Magens als eines Mitregulators des Säurebasengleichgewichts. Es wurde bei normalen Versuchspersonen während der gewöhnlichen Atmung und während der Kohlensäureatmung die Acidität des Magensaftes nach Alkoholprobetrunk fraktioniert, colorimetrisch und titrimetrisch, bestimmt. Während der Kohlensäureatmung atmeten die Versuchspersonen 90 Minuten lang mit einer Gasmaske 3%iges oder 5%iges Kohlensäuregemisch ein, während der Magensaft durch eine luftdicht in die Gasmaske eingeführte Glasröhre aus der Sonde entnommen wurde. Unter dem Einfluß der Kohlensäureatmung zeigte sich in den meisten Fällen eine Steigerung der Magenacidität um p_H 0,06 bis p_H 0,4. Diese Steigerung erfolgt auf Kosten der Erhöhung der Gesamtchloride und des Salzsäurechlors. Die Neutralchlorwerte blieben dabei unverändert oder wurden sogar geringer. Dieses Verhalten des Magens wird als ein durch die Azidosis während der Kohlensäureatmung bedingter Kompensationsvorgang angesehen. Der Grad und die Zeit des Inaktiontretens des Magens als Regulator

des Säure-Basengleichgewichts im Organismus ist von der durch die Suffizienz der Hauptregulatoren einerseits und dem Pufferungsvermögen des Organismus andererseits bedingten Azidosis abhängig.

Untersuchungen über die Verhältnisse nach doppelseitiger Nieren- und Nebennierenexstirpation beim Hunde machte SWINGLE. Die Feststellung einer Azidose als konstanter Erscheinung einer Nebenniereninsuffizienz erinnerte an ähnliche Befunde bei Nephritis und legt die Möglichkeit einer gemeinsamen Ursache nahe. Zur Prüfung wurden großen Hunden zweizeitig beide Nieren exstirpiert und vorher und nachher Kohlensäuregehalt, Kohlensäurebindungsvermögen, p_H , Sulfate, Phosphate und Chloride im Blut bestimmt. Es fand sich eine starke Vermehrung der Sulfate und Phosphate und eine Verminderung der Chloride nach der Nephrektomie mit Beginn der Ausfallerscheinungen, jedoch nur eine geringe Verminderung von Kohlensäurebindungsvermögen und p_H . Die Nephrektomie verursachte also im Gegensatz zur Nephritis und Nebennierenexstirpation keine Azidose, trotz der Retentionen. Parallelversuche an Hunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation ergaben in Bestätigung früherer Befunde Veränderungen im Sinne einer beträchtlichen Azidose ohne die starke Vermehrung von Sulfaten und Phosphaten wie bei der Nebennierenexstirpation. Aus den Versuchen ist auf eine Funktion der Nebennieren bei der Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes zu schließen, die bei Nephritis, nicht aber bei Nierenexstirpation in Mitleidenschaft gezogen wird.

Von größerer klinischer Bedeutung sind die Arbeiten von MAINZER und JOFFE über die Analysen des Säure-Basengleichgewichtes im Harn. Für die Einsparung von Basen (d. h. die Säureausscheidung) kommen in Betracht: 1. Die als „Titrationsacidität“ gemessene Säureausscheidung. 2. Das Harnammoniak. 3. Die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren. Für die Einsparung von Säuren (d. h. die Basenausscheidung) kommen in Betracht: 1. Die negative Titrationsacidität. 2. Die Bicarbonatausscheidung. Als Salz der flüchtigen Kohlensäure spielt das Bicarbonat für die Säureersparnis eine analoge Rolle wie das Ammoniak für die Basenersparnis. Durch die Messung der Titrationsacidität wird das Bicarbonat nur ganz ungenügend erfaßt (bis zu 16%). Die Bicarbonatausscheidung ist zwar in grober Annäherung, jedoch nicht eindeutig eine Funktion des p_H des Urins. Denn die Kohlensäurespannung des Harns, der Löslichkeitskoeffizient der Kohlensäure und ihre scheinbare Dissoziationskonstante unterliegen erheblichen Schwankungen. Das Harnbicarbonat ist bei Messung der Gesamtsäureausscheidung stets zu berücksichtigen. An Stelle der Größe: „Acidität + Ammoniak“ wie bisher üblich, muß daher die Größe: „Acidität + Ammoniak — Bicarbonat“ treten. Wird die so gemessene renale Funktion zur Stickstoffausscheidung in Beziehung gesetzt, so erhält man ein Maß der „säuresparenden Tendenz“ der Niere. Die Wirksamkeit dieser Tendenz kann aber nur an der Menge der ausgeschiedenen Basen gemessen werden. Daher ist die Größe:
$$\frac{\text{Acidität} + \text{Ammoniak-Bicarbonat}}{\text{Basen}}$$
 ein Maß des säuresparenden Effektes der Nierentätigkeit. An Beispielen wird gezeigt, wie „säuresparende Tendenz“ und „säuresparender Effekt“ sich in der experimentellen Azidose und Alkalose verhalten. Die Messung der Größe: „Acidität + Ammoniak — Bicarbonat“ zeigt, daß auch Harn, die saurer als Blut sind, bereits eine Säureersparnis (= Basenausscheidung) bedeuten können. Unter Berücksichtigung

des Bicarbonates aufgestellte Gesamtionenbilanzen rechtfertigen die Vermutung, daß im Harn noch unbekannte organische Basen vorkommen.

In weiteren Arbeiten geben MAINZER und JOFFE eine Methode zur Titration der organischen Säuren und der an die organischen Säuren bei genuiner Harnreaktion gebundenen Basen an, die in kleinen Harnmengen (25 ccm) ausgeführt werden kann. In Gegenwart von Eiweiß ist die Methode nicht anwendbar wegen der Pufferwirkung des Eiweiß und des Eiweißfehlers der Indicatoren. Die Ergebnisse zeigten, daß die Basenbindung im genuinen Harn nicht nachweisbar abhängig von der Wasserstoffzahl ist.

Im Anschluß an seine früheren Untersuchungen stellt auch GOIFFIN eingehende Studien über die Basenausscheidung im Harn an. Auch er gibt eine Methode an, um durch ein Titrationsverfahren sich über die Ausscheidung der Säuren und Basen ein Urteil zu bilden. Obwohl es sich nur um ein grobes Annäherungsverfahren handelt, glaubt er, durch folgende Kombination von Titrationsbestimmungen zu einer Basenbestimmung im Harn zu kommen: Zunächst wird die Menge $n/10$ Salzsäure ermittelt, die nötig ist, um 10 ccm mit Neutralrot versetzten Harn in Rot umschlagen zu lassen. Dann wird die Probe unter starkem Rühren auf 50—70° erwärmt, nach ihrer Abkühlung in ein mit 2 ccm Phenolsulfonphthaleinlösung beschicktes, geeichtes Reagensglas umgeschüttet, und nach besonderen Vorschriften bis zu einem Farbumschlag, der dem Blut- p_H 7,35 entsprechen soll, mit $n/10$ Natronlauge titriert. Ferner wird in einer anderen Probe die „alte“ Titrationsacidität gemessen, wobei ebenfalls gegen Phenolsulfonphthalein bis zu p_H 7,35 mit $n/10$ Natronlauge titriert wird. Ist H = verbrauchte Salzsäure, N = verbrauchte Natronlauge, A = die als alte Titrationsacidität gemessene Menge Natronlauge, so ist nach GOIFFIN die Menge der freien Basen: = $H - (N + A)$ mal 100. Zugleich soll sie die an Kohlensäure gebundene Menge der Basen sein. Der Wert der freien Basen wird bei gemischter Kost zu 25—75 ccm angegeben. Auf Alkalizufuhr steigt er erheblich an, bei postoperativen Ketosen und Dermatosen kann er ein negatives Vorzeichen haben. Letzteres wird als Ausdruck äußerster Nierenanstrengung zur Säureausscheidung betrachtet.

PETERS und seine Mitarbeiter bestimmten an 51 Kranken — chronische Glomerulonephritis, Schrumpfnieren, Pyonephrose —, die bis auf zwei deutliche Hypertonie zeigten, das Gleichgewicht der gesamten Elektrolyte im Serum. Als Hauptergebnis wurde eine außerordentliche Schwankungsbreite aller Elektrolyte festgestellt. Bicarbonat war nie vermehrt, meist erniedrigt. Zunahme der Phosphate, Sulfate und anorganischen Säuren spielt eine geringere Rolle für die Entstehung von Azidosis als bisher angenommen wurde. Nur bei Kohlehydrat-hunger steigt die Summe der organischen Säuren + Sulfate hoch an, wahrscheinlich durch Bildung von Ketonensäuren. Der Gehalt an Basen und Chlor schwankt stark und ist meist niedrig. Wahrscheinlich ist die Ursache dafür die Unfähigkeit der Nieren, vielleicht auch anderer Ausscheidungsorgane, das Gleichgewicht zwischen Salz- und Wasserstoffwechsel aufrecht zu erhalten. Manchmal entsteht Bicarbonatmangel als einzige Störung. Verminderung an Chlor und Basen entsteht meist, wenn Erbrechen vorhanden ist oder wenn bei salzarmer Kost große Flüssigkeitsmengen ausgeschieden werden.

Von einigem Interesse sind noch die Untersuchungen von KAPLANSKI und TOLKATSCHESKAJA über die Wirkung von Säuren und Alkalien auf die aktuelle

Reaktion des Blutes und der Gewebe. Bei Kaninchen wurde der Blut- p_H nach MICHAELIS, der p_H des Gewebes mit der SCHADESchen Subcutanelektrode unter der Einwirkung von Säuren und Alkalien untersucht. Intravenöse Zufuhr von Alkalien verändert den p_H der Gewebe entweder gar nicht oder die Veränderung tritt langsam ein und ist viel geringer als im Blute. Nach intravenöser Säurezufuhr (primäres Natriumphosphat) verschob sich die aktuelle Reaktion des Blutes ebenfalls bedeutend rascher und stärker nach der sauren Seite hin als die des Gewebes. Perorale Verabreichung von Natriumbicarbonat rief eine bedeutende Verschiebung des p_H in Blut und Geweben nach der sauren Seite hervor. Saure Ernährung beeinflusst die Reaktion des Blutes und der Gewebe merklich, alkalische nicht. Es ist unmöglich aus der Reaktion des Blutes Schlüsse auf die der Gewebe zu ziehen.

Zum Schluß sei noch auf eine monographische Darstellung des ganzen Gebietes von MAGNUS-LEVY¹ aus dem Jahre 1930 hingewiesen.

b) Die Säuren- und Basenbelastung.

Um den weiteren Ausbau der Säuren- und Basenbelastungsprobe, die durch die Methodik von ROSENBERG und HELLFORS sowie von LEBERMANN schon sehr vereinfacht worden war — Ersatz der intravenösen Injektion des Bicarbonates durch die perorale Darreichung — haben sich eine ganze Reihe von Autoren Verdienste erworben. Auch die klinische Erprobung hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, so daß hier ziemlich viel davon zu berichten ist.

So verwendete PANNEWITZ diese Funktionsprüfung an mehreren 1000 Fällen und berichtet über gute Erfahrungen. Nur die Cystennieren sind mit Hilfe dieser Probe nicht zu diagnostizieren, da sie noch zu viel funktionstüchtiges Parenchym enthalten. Bei Nierensteinen können reflektorische Reizwirkungen auch den Funktionsausfall der gesunden Seite beeinflussen. Beim Nierengries findet sich eine hochgradige Säurestarre. Phosphatsteine zeigen vermehrte Alkaliausscheidung, Uratsteine vermehrte Säureausscheidung, Oxalatsteine kein charakteristisches Verhalten. Bei Nierentuberkulose wird die kranke Seite besonders früh mit dieser Methodik erfaßt.

WERNER prüfte die REHNSche Nierenfunktionsprobe an nierengesunden und nierenkranken Kaninchen nach. Beim gesunden Tier zeigt der p_H nach Säure- und Alkalibelastung eine Verschiebung von 0,8—1,0, die Diurese ist nach Säurezufuhr vermehrt, nach Alkaligabe vermindert. Bei akuter Sublimatvergiftung — tubuläre Schädigung! — ist die Säureausscheidung vermindert, bei chronischer ebenfalls mit vermehrter Alkaliausscheidung. Bei Habuvergiftungen — glomeruläre Schädigung — ist die Säuerung des Harns eher vermehrt, hingegen fehlt der Effekt der Alkalidarreichung fast völlig. Demnach würde die REHNSche Probe eine topische Diagnose auf epitheliale oder glomeruläre Schädigungen ermöglichen.

SYLLA teilte eine Modifikation der Probe von ROSENBERG und HELLFORS, sowie von LEBERMANN mit, die eine weitere Abkürzung des Verfahrens darstellt. Ohne Vorbereitung werden bei sauer reagierendem Urin 20 g Natriumbicarbonat per os in 400 ccm Wasser gegeben und die p_H -Werte im Urin nüchtern

¹ MAGNUS-LEVY, Von Basen und Säuren beim kranken Menschen. — Leipzig: Gg. Thieme 1930.

und nach Alkaligabe halbstündlich viermal, sowie nach 8 und 24 Stunden nach MICHAELIS bestimmt. Das Verfahren wird als einfacher als die bekannten Proben und für die Praxis geeignet angesehen. Bei normalen Versuchspersonen steigen die p_H -Werte auf 8,4 in höchstens $1\frac{1}{2}$ Stunden. Bei 31 Nierenkranken wurde dieser Wert in 17 Fällen nicht erreicht. Bei Hochdruck und Hyperacidität kann die Alkaliausscheidung verzögert oder herabgesetzt sein.

Über Säure- und Basenbelastungsversuche durch intravenöse Gaben bei Nierenkranken berichten HEMMERLING, HÜNERMANN und PFEFFER. Bestimmt wurde dabei die Kohlensäurespannung des Blutes, der Blut- p_H , Urin- p_H , Alkalireserve, Ammoniak, Mono- und Diphosphate des Harns. Monophosphate werden bei der akuten Glomerulonephritis und der Nephropathia gravidarum reichlich, bei der Nephrosklerose verzögert, bei der Nephrose gering, beim Amyloid normal ausgeschieden. Diphosphate werden bei den verschiedenen Stadien der Glomerulonephritis und Nephrose verzögert, bei der Nephrosklerose unterschiedlich, bei anderen Nierenkranken normal ausgeschieden. Außer einer reichlichen Ammoniakausscheidung bei der akuten Glomerulonephritis und der Schwangerschaftsnier und einer geringen Ammoniakentleerung bei der Nephrose war der Ammoniakgehalt des Harns normal. Eingeschränkt war der Urin- p_H , bzw. niedrig oder hoch eingestellt bei all diesen Formen, nur bei der Nephrosklerose normal.

In Fortsetzung ihrer früheren Arbeiten empfehlen ROSENBERG und HELLFOBS, auf Grund einer $2\frac{1}{2}$ -jährigen Erfahrung, die Alkalibelastungsprobe (20 g Natriumbicarbonat und 400 ccm Wasser per os), danach $2\frac{1}{2}$ Stunden halbstündliche p_H -Bestimmungen des Harns, als eine auch bei Ödemen zuverlässige und für Arzt und Patient wenig zeitraubende Nierenfunktionsprüfung. Die Bestimmung der Blutazidose ist weniger zuverlässig zur Erkennung des Grades der Niereninsuffizienz als die Stickstoffretention. Bei bestehender Blutazidose kann intravenöse Alkalizufuhr sehr günstig wirken. Die Ursache der schlechten Alkaliausscheidung bei Niereninsuffizienz beruht auf einer Ausscheidungsstörung von sauren und alkalischen Valenzen zwischen Geweben und Blut, zum Teil auch auf einer direkten Ausscheidungsinsuffizienz der Niere für alkalische Valenzen.

Speziell über die Bicarbonatausscheidung im Harn arbeiteten MAINZER und RACHMLEWITZ. Normalen Versuchspersonen wurde an 4 verschiedenen Tagen Natriumbicarbonat gegeben, und zwar allein, mit Natriumchlorid und mit Natriumchlorid und einem fünfprozentigen Natriumphosphatgemisch von dem p_H 7,40. Im Urin wurden p_H , Chlor, Kohlensäure, anorganischer Phosphor und Gesamtbasen bestimmt. Chlor- und Bicarbonationen beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Konzentration. Es wird auf eine gemeinsame Konzentrationsgrenze für beide geschlossen. Die maximale Konzentration scheint für den Menschen bei 370 Millimol pro Liter zu liegen. Für eine Beziehung zwischen Chlor- und Phosphationen scheinen die Versuche keine sicheren Anhaltspunkte zu geben. Die maximale Basenkonzentration, nach den Versuchen in erster Linie als Natriumkonzentration, wurde bei 500 Millimol pro Liter gefunden. Es wird die Möglichkeit diskutiert, daß für die Anionenkonzentrationsgrenze auch die maximale Konzentration des verfügbaren Kations mit in Betracht kommt.

BROCK und COHEN prüften die bekannten Methoden der Alkalibelastung nach, unter Verminderung der Natriumbicarbonatdosis von 20 auf 10 g in

300 ccm Wasser zur Vermeidung dyspeptischer Beschwerden. Die Ergebnisse entsprechen meist denen des Wasser- und Konzentrationsversuches, so daß die Probe bis zu einem gewissen Grade einen Ersatz für den sehr viel langfristigeren Konzentrationsversuch darstellt. Auch bei azidotischem Diabetes kann die Probe, wie auch die anderen Nierenfunktionsprüfungen, das Bestehen einer kardiorenenalen Insuffizienz anzeigen.

Bei chirurgisch-urologischen Erkrankungen wandten v. HÚTH und SZOLD die REHNSche Nierenfunktionsprüfung in 50 Fällen vergleichend mit der Indigocarminausscheidung und Kryoskopie an, und zwar sowohl im Gesamtharn als auch im Ureterharn. Die Funktionsbreite, d. h. die Differenz der p_{H} -Werte des Urins nach Säure- und Alkaliverabreichung bei schwer geschädigten Nieren bleibt immer unter einer p_{H} -Einheit. Die Funktionsbreite der gesunden Niere beträgt zwei p_{H} -Einheiten und darüber. Die Versuchsanordnung von REHN wurde dahin modifiziert, daß 25 Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum per os und später 50 ccm 4 $\frac{0}{10}$ iger Natriumbicarbonatlösung intravenös verabreicht wurden. v. HÚTH und SZOLD halten die REHNSche Probe für eine gute Untersuchungsmethode, die mit der Indigocarminausscheidungsprobe und mit der Gefrierpunktserniedrigung übereinstimmt.

C. SCHNEIDER bedient sich zur Feststellung einer Niereninsuffizienz auch der Funktionsprüfung mittels Natriumbicarbonat. Nach peroraler Einnahme von 10 g Natriumbicarbonat steigt der p_{H} des Urins in der zweiten Viertelstunde auf 8,5 und bleibt in den weiteren Portionen innerhalb der nächsten zwei Stunden auf der gleichen Höhe. Die erste pathologische Form der Reaktion besteht in einem höheren Anstieg auf p_{H} 9 und darüber, d. h. die Niere ist überempfindlich für den sie treffenden Reiz. Bei ausgesprochener Niereninsuffizienz bleibt der p_{H} unter 8 oder zeigt in den schwersten Fällen überhaupt keine Reaktion. SCHNEIDER demonstriert weiterhin an mehreren Fällen den bessernden Einfluß der Bäderbehandlung auf die Reaktion der Niere.

In neuerer Zeit wurden auch von GUREVIČ und ČIREJKIN Untersuchungen über die Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichts durch Alkali- und Säurebelastung bei Nierenkrankheiten angestellt. Die Autoren gaben 15–20 g Natriumbicarbonat per os und unternahmen außerdem Dauerbelastungsversuche mit täglich 3–5 g Natriumbicarbonat. Untersucht wurden: Alkalireserve, p_{H} und Ammoniakgehalt des Harns. Die Ergebnisse waren folgende: Bei Nierenkranken nimmt der Ammoniakgehalt des Urins ab. Die Verminderung des Ammoniakgehaltes im Harn läßt sich häufiger nachweisen als die Verminderung der Alkalireserve und scheint ihr voranzugehen. Nach Bicarbonatbelastung nimmt die Alkalireserve der Nierenkranken zu, das Ammoniak kann vollständig aus dem Harn verschwinden. Von der fortlaufenden Verabreichung von Natriumbicarbonat wird eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der Erkrankungen gesehen, während Säuregaben den Krankheitsverlauf oft ungünstig beeinflussen. Die Ursache der Störung des Säurebasengleichgewichts bei Nierenkrankheiten wird in der ungenügenden Alkalibildung gesehen, zu der im weiteren Verlauf der Erkrankung wahrscheinlich eine vermehrte Säurebildung hinzukommen kann.

Schließlich verbreitete sich noch BLAZIOTTI über den diagnostischen Wert der Acidität des Urins. Er versuchte titrimetrisch durch Phosphorsäuregaben den Urin von Kaninchen sauer zu gestalten. Dies gelang auch. Im Anschluß

darán stellte er allgemeine Betrachtungen über den klinischen Wert des Aciditätsgrades des Urins an, namentlich im Hinblick auf die Oxydation organischer Säuren im Organismus. Als klinische Methode wird nach BLAREZ die Titration des Urins mit Normalalkali gegen Phenolsulfonphthalein vor und nach Aufkochen mit Bariumchlorid empfohlen. Auf diese Weise werden die Phosphate als Bariumsalze gefällt und so eine der gebundenen Phosphorsäure äquivalente Menge Salzsäure in Freiheit gesetzt, die maßanalytisch bestimmt wird.

Über die p_H -Werte und die titrierbaren Säure- und Basenmengen im Harn arbeitete auch GOLDBERGER. Anorganische Alkalien bewirken in kleinen Dosen keine nennenswerte Verschiebung der titrierbaren Säure- und Basenwerte und des p_H , größere Mengen, auf einmal zugeführt, werden durch die Niere unter stürmischer Alkalisierung ausgeschieden, wobei es gleichzeitig zu einer starken Phosphatausscheidung kommt. Pflanzensaure Alkalien bewirken eine allmählich steigende, gleichmäßige Alkalisierung.

8. Die Reizmahlzeiten.

Über die so einfache und für den Patienten so bequeme Methode der Nierenprobe- und -reizmahlzeiten (bzw. Schon- oder Entlastungsmahlzeiten), die eine ganze Reihe von Belastungstoffen gleichzeitig unter physiologischen Bedingungen an die Nieren heranbringen, weist die Literatur der letzten drei Jahre keine Neuerungen mehr auf.

Als die modernste, allgemein durchführbare Methodik kann in dieser Hinsicht wohl die Versuchsanordnung von LICHTWITZ bezeichnet werden, die auch zeitlich die letzte der auf diesem Gebiete ausgearbeiteten Funktionsprüfungen ist. Ich habe in meinem letzten Referat schon ausführlich darauf hingewiesen, unter zum Teil wörtlicher Zitierung aus dem LICHTWITZschen Buche: die Praxis der Nierenkrankheiten. Weitere zusammenhängende Mitteilungen über die Reiz- und Entlastungsmahlzeiten finden sich in der von BECKMANN bearbeiteten Zusammenstellung über Nierenfunktionsprüfungen in dem Handbuch der klinischen Laboratoriumstechnik von BRUGSCH-SCHITTENHELM, Bd. 3, worauf ich ebenfalls an anderer Stelle schon mehrfach aufmerksam gemacht habe.

Es kann mithin in diesem Abschnitte gar nichts Neues mehr berichtet werden.

III. Körperfremde Stoffe.

Der Abschnitt über die Ausscheidung körperfremder Stoffe bzw. ihr Verhalten im Blut fällt wesentlich kürzer aus als der vorangehende, ein Zeichen dafür, daß die Kliniker der Untersuchung der körpereigenen, harnfähigen Stoffe eine größere Bedeutung beimessen als der Verwendung nicht körpereigener. Die auf der Untersuchung körperfremder Substanzen beruhenden Verfahren können nicht in dem gleichen Maße Anspruch darauf erheben, als physiologische Prüfungsmethoden der Nierenarbeit zu gelten. Diese Auffassung scheint sich mehr und mehr durchzusetzen und ihr ist es auch wohl zuzuschreiben, daß die Literatur auf diesem Gebiete von Jahr zu Jahr mehr zusammenschrumpft. Allerdings kommt für dieses Mal als eine neuartige Nierenfunktionsprüfung die intravenöse Pyelographie (Ausscheidungs-pyelographie) mit jodhaltigen, hochmolekularen Stoffen, insbesondere mit Uroselektan, hinzu, die sich bereits ein weites Feld erobert hat.

1. SCHLAYERs Proben.

Das, was eben von der Verdrängung der Proben mit körperfremden Stoffen aus der klinischen Praxis gesagt wurde, gilt in erster Linie auch von den SCHLAYERschen Nierenfunktionsprüfungen mittels Jodkali und Milchzucker zur Unterscheidung tubulärer und vasculärer Schädigungen. Ich konnte in der Literatur der letzten drei Jahre keine einzige diesbezügliche Arbeit finden, so daß man diese beiden Proben als praktisch fast verlassen bezeichnen muß.

2. Die Farbstoffproben.

Nicht in demselben Maße der Vergessenheit anheimgefallen sind die Farbstoffproben. Mit ihnen wird noch relativ viel gearbeitet, wenn auch die Literatur darüber zusehends von Jahr zu Jahr abnimmt.

Allgemeine Untersuchungen über die Ausscheidung von Farbstoffen stammen von NISIMARU, ausgeführt an *Bufo japonicus*. Nach seinen Angaben werden Pikrinsäure, Phenolsulfonphthalein, Patentblau, Chrysoidin, Pyronin, Safranin, Eosin, Fuchsin, Bismarckbraun, Methylenblau, Methylviolett und Carmin sehr leicht durch die Glomeruli ausgeschieden. Die Ausscheidung durch die Tubuli erfolgt in obiger Reihenfolge. Neutralrot, Indulin, Alkaliblauf und Kongorot werden durch die Glomeruli, nicht aber durch die Tubuli ausgeschieden. Die Ausscheidung durch die Tubuli ist um so größer, je größer die Diffusionsgeschwindigkeit ist. Bei Durchströmung von der Nierenpfortader aus werden die Farbstoffe in das Kanälchenlumen ausgeschieden, aber es kommt zu keiner Wasserausscheidung oder das abgeschiedene Wasser wird in den Tubulis contortis zurückresorbiert. Die Farbstoffausscheidung durch die Glomeruli wird weder durch Sauerstoffgegnwart noch durch Blausäurevergiftung beeinflußt.

In ähnlicher Weise untersuchte TADA die Ausscheidung von Farbstoffen durch Leber und Niere. Er stellte sich dabei die Aufgabe folgende Probleme zu lösen: 1. Kann die Farbstoffausscheidung aus ihren physikalischen Eigenschaften allein — nicht den chemischen — erklärt werden? 2. Was ist das Schicksal von Farbstoffen hoher Kolloidität, die nicht von Leber und Niere ausgeschieden werden? Er fand, daß Farbstoffe höherer Diffusibilität nach ihrem ersten Erscheinen bei der Ausscheidung aus dem Körper abnehmen und starke Konzentration in Galle und Niere zeigen. Ob in erster Linie durch die Leber oder durch die Niere ausgeschieden wird, hängt von den Eigenschaften des Farbstoffes ab. Farben von adynamischer Diffusibilität werden durch die Nieren nur wenig ausgeschieden. Bei Tieren, bei denen die Nierenarterien und die Ureteren unterbunden sind, können Farbstoffe, welche normalerweise von der Niere ausgeschieden werden, kompensatorisch durch die Leber ausgeschieden werden, allerdings in längerer Zeit. Die Konzentration in Galle und Urin wächst stufenartig mit der Konzentration im Blutstrom an, die Ausscheidung bleibt konstant, solange keine Veränderung der Farbstoffkonzentration im Blute erfolgt. In Hundeversuchen wurde andererseits gezeigt, daß Farbstoffe, die sonst in der Hauptsache durch die Leber ausgeschieden werden und nicht durch die Niere, nach Unterbindung des Ductus choledochus auch nicht durch die Niere ausgeschieden werden können. Nur diejenigen Farbstoffe, welche normalerweise von Leber und Niere ausgeschieden werden, können auch kompensatorisch durch die Nieren ausgeschieden werden, allerdings in längerer Zeit. Es besteht

für die Ausscheidung durch die Niere eine bestimmte Grenze für jeden Farbstoff, die nicht überschritten werden kann, solange nicht eine Veränderung der maximalen Konzentration im Blute bewirkt wird.

PAUNZ und seine Mitarbeiter prüften die Farbstoffpermeabilität der Harnkanälchen in Versuchen am Nierenpräparat im doppelten Kreislauf in Hunderversuchen. 1. Stromkreis: Nierenschlagader → Glomeruli → Capillargebiet der Kanälchen. 2. Stromkreis: Nierenvene → Capillarnetz der Kanälchen. Wurde im ersten Stromkreis reine Ringerlösung, im zweiten $\frac{1}{4}\%$ ige Farblösung (Säurefuchsin, Wasserblau, Kongorot, Pyrrolblau) zirkulieren lassen, so kam der Farbstoff nur mit den Kanälchen in Berührung. Die Versuche zeigten, daß die Tubuli denselben Permeabilitätsgrad besitzen wie die Gesamtniere. Die Ergebnisse dieser Versuche stimmen mit denen der Normaldurchströmung völlig überein, sie zeigen, daß auch die Kanälchenwand für Farbstoffe durchgängig ist, und zwar ist der Permeabilitätsgrad der gleiche wie der der Gesamtniere.

a) Phenolsulfonphthalein.

Der noch am meisten zu Funktionsprüfungszwecken verwendete Farbstoff ist das Phenolsulfonphthalein. CORDERO untersuchte den Einfluß der Körperhaltung auf den Ausfall der Phenolsulfonphthaleinprobe. Er fand, daß die Ausscheidung des Phenolsulfonphthaleins bei manchen Versuchspersonen im Liegen größer ist als im Stehen. Es handelt sich um Differenzen von 10—13%, die in Grenzfällen eine Rolle spielen können. Bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz können die Ausschläge noch größer sein.

Eingehende tierexperimentelle Studien stammen von OLIVET und PRÜFER. Sie arbeiteten an Hunden und gingen von den Untersuchungen BERNHEIMS aus, daß Phenolsulfonphthalein nach einer halben Stunde aus dem Blute verschwunden ist, während zu derselben Zeit erst ein relativ kleiner Teil im Urin ausgeschieden ist. Es müßten also die Depots für den Farbstoff gefunden werden. Als die drei Hauptdepots lassen sich erkennen: 1. Die Leber. 2. Die Niere. 3. Als Spätdepot die Haut. 5 Minuten nach der Injektion fanden sich im Blute und in diesen drei Depots 40—50% des injizierten Farbstoffes. Der übrige Teil verteilt sich gleichmäßig auf die anderen Gewebe. Das Blut entledigt sich sehr bald des Farbstoffes, dann folgen die nicht speichernden Gewebe, dann Leber und Niere und schließlich die Haut, die einen Höchstgehalt an Farbstoff gewöhnlich 60 Minuten nach der Injektion zeigt. Die endgültige Ausscheidung geschieht durch die Nieren, die den höchsten prozentualen Gehalt von allen Organen zeigen. Als Zwischenausscheidungsorgane kommen noch Leber und Haut in Betracht. Die Konzentration des Phenolsulfonphthalein in der Galle ist höher als in der Leber, was für eine aktive Ausscheidungstätigkeit spricht. OLIVET und PRÜFER nehmen an, daß der durch die Galle ausgeschiedene Teil im Darm wieder resorbiert wird und als sog. „Schwanz“ —, d. h. Restausscheidung nach zwei Stunden im Urin wieder ausgeschieden wird. Bei Störung der Leberfunktion — Cirrhose — findet sich eine beschleunigte Ausscheidung im Harn. Die Untersucher wiesen darauf hin, daß also Leber und Haut eine die Niere entlastende Funktion hätten. Bei Ureterunterbindung an Hunden oder Exstirpation beider Nieren verschwindet der injizierte Farbstoff sehr schnell bis auf einen kleinen Rest von 15% aus dem Blute. Diese Menge wird ständig infolge

der Nierensperre retiniert. Die Retention tritt schon nach kurz dauernder Nierensperre ohne Nierenschädigung ein. Nach Freigabe der Sperre steigt die Ausscheidung stark, wobei gleichzeitig der Blutspiegel sinkt, was für eine schnelle Rückwanderung des Phenolsulfonphthaleins aus dem Körper spricht. Eine größere Menge Phenolsulfonphthalein findet sich bald nach der Injektion in Leber und Nieren, und zwar in den letzteren nach 24stündiger Sperre mehr als nach 48stündiger Sperre vor der Injektion, was durch die eintretende Nierenschädigung erklärt wird. Die Leber nimmt nicht mehr auf als beim normalen Tier, dagegen speichert die Haut schneller und ausgiebiger. Die Nieren haben ihren Höchstwert nach 5 Minuten und behalten ihn bei. Mit Ausnahme der beschränkten Ausscheidungsmöglichkeit durch die Galle und der Speichermöglichkeit der Haut ist kein Ersatz für die fehlende Nierenausscheidung vorhanden. Choleochusunterbindung beschleunigt die Ausscheidung im Urin.

Ähnliche Versuche machten KUWAHARA und IWAI am Kaninchen. Sie bestimmten das Phenolsulfonphthalein im Gewebe durch Extraktion mit Methylalkohol und Colorimetrie. 6 mg des Farbstoffes wurden intravenös injiziert. Innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injektion wird die Hälfte des Farbstoffes an die Gewebe abgegeben, wovon am meisten auf die Nieren entfällt; nach $\frac{3}{4}$ Stunden sind im Blute nur noch Spuren nachweisbar, ebenso in den Geweben, außer den Nieren, der Haut und der Dünndarmwand. Die Nierenwerte fallen mit abnehmender Konzentration im Blute auch deutlich ab (Abgabe des Farbstoffes in die Blutbahn).

Von größerem klinischem Interesse sind die Veröffentlichungen von GORIS und VALLERY-RADOT über die Verwertbarkeit der Phenolsulfonphthaleinprobe als Nierenfunktionsprüfung. Um ein genaues Resultat zu erhalten, ist es nötig, die Phenolsulfonphthaleinampullen auf den vorgeschriebenen Farbstoffgehalt zu prüfen, den die im Handel befindlichen Präparate nicht immer enthalten. Unter diesen Vorsichtsmaßregeln erlaubt eine normale Farbstoffausscheidung, außer bei Ödematösen, Prostatikern und Herzkranken, den Rückschluß auf normalen Blutharnstoff und normale AMBARDSche Konstante.

b) Andere Farbstoffe.

MAURER veröffentlichte vor kurzem Untersuchungen über den THOMAS-Index als einer Methode der Nierenfunktionsprüfung. Dieser Index ist der Quotient aus der prozentualen Ausscheidung eines Stoffes in der ersten Stunde durch die Ausscheidung in der dritten Stunde. Verwendet man Indigocarmin, intramuskulär injiziert, so beträgt er in der Norm 51. Bei intravenöser Injektion von Indigo oder Phenolsulfonphthalein verwendet man Perioden von nur 20 Minuten. Die Bedeutung des Index liegt darin, daß er die Fähigkeit der Niere anzeigt, in möglichst kurzer Zeit eine möglichst große Menge Substanz auszuschleiden. Er bestimmt ferner die „Stabilität“ der Niere. Wird das Maximum der Konzentration rasch erreicht — Index über 1 — dann befinden sich die Fälle in der positiven, sonst in der negativen Phase. Die positive Phase erlaubt die Operationsindikation.

Über den Gebrauch des Phenolrots für den ADDIS-Test als Nierenfunktionsprüfung berichtet MCKAY. Er schlägt vor, den sog. ADDIS-Test (Eingabe von Harnstoff und Feststellung der Konstanz des Verhältnisses: Harnstoffkonzentration im Plasma: Harnstoffkonzentration im Urin) als Nierenfunktionsprüfung

und an Stelle des Harnstoffs Phenolrot zu verwenden, da dieses ein absolut indifferentes Stoff ist und sich auf colorimetrischem Wege leichter nachweisen läßt als Harnstoff.

Eine besondere Besprechung verdient noch die Diagnostik der Amyloidose und speziell *der Amyloidniere mittels der Kongorotprobe*.

Darüber hat vor allem NATHAN gearbeitet. Klinische Versuche mit Injektion von 0,08 ccm einer 1%igen wässrigen Lösung pro Kilogramm Körpergewicht von GRÜBLERSchem Kongorot und vergleichende Untersuchung des vor und eine Stunde nach der Injektion gewonnenen Blutserums auf seinen Farbstoffgehalt (Hämoglobin muß durch Salzsäurezusatz ausgeschlossen werden) ergaben bei 9 Kranken ohne Anhaltspunkte für eine Amyloidose eine negative, bei drei Kranken mit klinisch angenommener Amyloidose (ein Fall durch Sektion bestätigt) eine positive Kongorotreaktion. Bei einem Kranken, der vielleicht an einer beginnenden Amyloidose litt, war die Reaktion negativ. Die Methodik ist im einzelnen folgende: Man löst am Tage vor der Injektion reines Kongorot in frischem destilliertem Wasser und füllt von einer 1%igen Lösung Ampullen von je 1 ccm. Nach einer Venenpunktion wird die Kongorotlösung eingespritzt, danach reichlich Tee gegeben. Nach einer Stunde wird aus einer anderen Vene Blut entnommen. Man läßt dann das Serum stehen und achtet auf seine Rotfärbung.

STRASSER fand, daß die Lipoidnephrose den Übergang des Kongorots in den Harn beschleunigt und daß im Gegensatz dazu Amyloid das Kongorot speichert. Nach intravenöser Injektion von 0,25 ccm einer 1%igen Lösung pro Kilogramm Körpergewicht wird das Kongorot bei Amyloid dem Plasma sehr schnell entzogen. Ein Verlust des Citratplasmas von über 30% des Farbstoffes nach einer Stunde spricht nicht für Amyloid. Ein Fall menschlicher Amyloidnephrose bewies, daß nur Spuren des Kongorots in den Urin übergingen und daß bei Amyloidose auch anderer Organe als der Niere das schnelle Verschwinden des Farbstoffes aus dem Plasma für die Diagnose einer Amyloidnephrose verwertet werden kann.

Auch JAMES-OLSEN kam auf Grund seiner Untersuchungen an 23 Patienten mittels qualitativer und quantitativer Kongorotprobe zu dem Schluß, daß diese Funktionsprüfung eine einfache und sichere Bestimmung des Amyloids für klinische Zwecke darstellt. Sie gibt einen positiven Ausfall auch dann, wenn alle klinischen Zeichen von Amyloid fehlen. Die schon früher mehrfach mitgeteilte Heilung von Amyloid wird von dem Untersucher durch eigene Fälle bestätigt.

Schließlich stammt eine eingehende Untersuchung darüber von NARBESHUBER. In einem Fall von Nieren- und Milzamyloid mit hydropischer Nephrose sprach die Kongorotprobe nicht für Amyloid, denn die Farbstoffabnahme im Serum war nur gering und konnte durch die erhebliche Farbstoffausscheidung durch den Harn erklärt werden. Bei einer nephrotischen Amyloidschrumpfniere war die schnelle Abwanderung des Kongorots ebenfalls allein aus der schnellen Ausscheidung im Harn verständlich. Sie ermöglichte nicht *intra vitam* das Amyloid zu diagnostizieren. Auf Grund eigener und fremder Beobachtungen formuliert NARBESHUBER die Verwertbarkeit der Kongorotprobe so, daß eine stark ausgeprägte Farbstoffbindungsreaktion im Serum bei geringer oder fehlender Farbstoffausscheidung im Harn für eine ausgedehnte

Amyloidose spricht, während starke Kongorotausscheidung im Harn das Vorliegen einer Nephrose beweist, ohne daß in diesem Fall eine positive Farbstoffbindungsreaktion im Serum auf eine Amyloidose bezogen werden kann. Eine geringe Amyloidablagerung ist durch die Kongorotprobe überhaupt nicht festzustellen.

3. Die Pyelographie.

Mit der Einführung der intravenösen Pyelographie in die urologische Diagnostik trat bis zu einem gewissen Grade ein Umschwung in der Diagnostik der einseitigen Nephropathien ein, weil dieses Verfahren ja ein Röntgenbild der kontrastmittelgefüllten Ausscheidungsorgane auf eine physiologische Weise liefert im Gegensatz zu dem etwas gewaltsamen und unphysiologischen Eingriff der retrograden, mittels Ureterenkatheterismus ausgeführten Darstellung, die die Verhältnisse nicht so naturgetreu wiedergibt. Es versteht sich eigentlich von selbst, daß die Ausscheidungs-pyelographie sofort mit ihrer Einführung auch zu einer Nierenfunktionsprüfung ausgebaut wurde, denn nur funktionsfähiges Nierenparenchym kann imstande sein, den Kontraststoff zu sezernieren. Der Grad der Sekretion, d. h. die Ausscheidungsgröße des applizierten Mittels — meist wurde mit Uroselektan gearbeitet — ist ein Maßstab für die Leistungsfähigkeit der Niere.

Das Uroselektan wurde klinisch erstmals erprobt von LICHTENBERG und SWICK. Sie wiesen schon darauf hin, daß in den Fällen, in denen kein Nierenbild gewonnen werden konnte, entweder keine Niere vorhanden war oder die Funktion der Niere hochgradig gestört war, wie z. B. bei Nierengeschwülsten, Pyonephrose, schwerinfizierten Verstopfungen der Harnwege oder auch bei schwerer Herzinsuffizienz. Im übrigen muß aber darauf aufmerksam gemacht werden, daß sich bis jetzt nur die intravenösen und nicht die peroralen Darstellungsmethoden bewährt haben. Die Arbeiten, die sich mit rein morphologischen Gesichtspunkten beschäftigen, übergehe ich. Über die spezielle Bedeutung der Uroselektan-Pyelographie als Nierenfunktionsprüfung liegen mehrere Publikationen vor.

So arbeitete GISSEL über die Jodausscheidung bei der intravenösen Pyelographie. Es wurden keinerlei Schädigungen durch Uroselektan beobachtet, auch nicht bei Hochdruck, suburämischer Niereninsuffizienz, Apoplexie, Kropf und Basedow, da das an den Pyridiumkern gebundene Jodatome sich unter physiologischen Bedingungen nicht abspaltet. (Der Jodgehalt des Präparates beträgt 54%) Bei normaler Nierenfunktion erfolgt die maximale Jodausscheidung in der ersten Stunde, nach 8 Stunden sind etwa 90% ausgeschieden. 95% des Jods werden durch die Nieren entleert, bis zu 4% konnten im Stuhl nachgewiesen werden. Mit fortschreitender Nierenfunktionsstörung ist die Jodausscheidung zunehmend verzögert.

Auch BOEMINGHAUS benutzte die neue Methode zur Nierenfunktionsprüfung. Da das im Harn ausgeschiedene Uroselektan eine Steigerung des spezifischen Gewichts hervorruft, gestattet es auch eine Beurteilung der Nierenleistungsfähigkeit. Zu ihrer Messung dienen Menge und spezifisches Gewicht des in der ersten Stunde nach der Injektion entleerten Urins. Die beiden letzten Zahlen des spezifischen Gewichts und die Zahl der in Kubikzentimeter angegebenen Harnmenge werden multipliziert und ergeben so die Leistungszahl.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichts nach Uroselektaninjektion benutzte auch SCHUSTER zur funktionellen Nierendiagnostik. Nach seinen Angaben muß die Harndichte dann bis auf 1050 ansteigen.

Sehr ausführliche Untersuchungen über die Nierenfunktion bei der Uroselektanausscheidung stammen von HECKENBACH. Drei Punkte ließen bei den ersten Versuchen der Verfolgung der Uroselektanausscheidung im Harn eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen: Die Beobachtung des spezifischen Gewichts während der Zeit der Ausscheidung, die quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Substanz und die der Jodmengen. Das spezifische Gewicht erfährt unter normalen Umständen eine Erhöhung bis zu 1050—1055 als höchste Zahl in der dritten bis fünften Stunde und fällt dann langsam bis zu 1030 herab. Schwankungen in kleinen Grenzen bleiben naturgemäß nicht aus, zumal man auch die Harnmenge selbst berücksichtigen muß. Bei beiderseitiger Funktionsstörung ist der Ausschlag je nach dem Grade der Schädigung geringer oder gar nicht vorhanden. Man kann dieses Phänomen mit dem VOLHARDSCHEN Versuch vergleichen und einen Parallelismus feststellen. Jedoch verläuft die Uroselektankurve umgekehrt, da sie zuerst ansteigt und dann abfällt. Während die gesetzmäßige Erhöhung des spezifischen Gewichts als eine einfache und wertvolle Funktionsprobe anzusehen ist, liegen die Bedingungen bei der quantitativen Bestimmung der Substanz im Harn nicht so günstig. Bei funktions-tüchtigen Nieren ist eine längere Speicherung in anderen Organen nicht möglich. Es kommt bei Herabsetzung der Funktion zu einer Verzögerung der Substanzabgabe, jedoch niemals zu einer Zersetzung. Die Substanz wird restlos unberührt ausgeschieden. Die Methoden der direkten quantitativen Wieder-gewinnung des Mittels sind zu grobe, um exakte Werte zu liefern. Eine bessere Möglichkeit ist durch den Nachweis des Jods gegeben (in 100 ccm 40%iger Uroselektanlösung sind 16,8 g Jod enthalten), da durch seine Umrechnung die Substanzmenge berechnet werden kann. Die Beobachtung der Jodausscheidung hat gezeigt, daß sie als Funktionsprobe im Sinne der Kurve des spezifischen Gewichts nicht zu verwerten ist, da die Schwankungen zwischen den einzelnen Jodmengen schon bei normalen Organen nach 2 Stunden zwischen 0 und 5 g betragen. Es lassen sich insofern aus der Uroselektanausscheidung Schlüsse auf die Gesamtnierenfunktion ziehen, als nach Ablauf von 10 Stunden die gesetzmäßig ausgeschiedene Jodmenge von 15 g bei funktionsungestörter Niere immer nachgewiesen werden kann.

Im Gegensatz zu den vorstehend genannten Autoren lehnt LICHWITZ, der übrigens auch betont, daß Uroselektan in seiner chemischen Struktur völlig unverändert den Körper wieder verläßt, die Anwendung der Pyelographie zur Nierenfunktionsprüfung ab.

Schließlich beschäftigen sich auch TOURNÉ und DAMM in ausgedehnten Untersuchungen mit dem Verbleib des Uroselektans im menschlichen Körper. Bei der Prüfung der Verteilung des intravenös injizierten Uroselektans im Körper zeigte sich, daß die Behauptung SWICKS, daß 5 Minuten nach der Injektion kein Uroselektan im Blut mehr nachzuweisen sei, unrichtig war. Zum Nachweis wurde das Verfahren von SPAETH herangezogen. Im Blutserum fanden sich etwa $\frac{2}{3}$, im Blutkuchen $\frac{1}{3}$ der Uroselektanmenge. Die entsprechenden Ergebnisse der üblichen Funktionsprüfungen — VOLHARDSCHER Versuch, Indigocarminprüfung, Reststickstoff, Indicannachweis im Blut, Verfolgung des

spezifischen Gewichts im Harn im Verlauf der Uroselektanausscheidung — stimmen mit den Uroselektanwerten überein, sie bedingen je nach dem Ausfall eine stärkere und längere Ansammlung des Uroselektans im Blute oder eine schnellere bzw. verzögerte Abgabe. Es läßt sich eine gesetzmäßige Abgabe des Uroselektans durch die Blutuntersuchungen feststellen, die bei normaler Nierenfunktion nach 4 Stunden beendet ist und je nach dem Grade der Nierenschädigung verzögert bzw. herabgesetzt ist. Bei Herabsetzung der Gesamtnierenfunktion lassen sich nach 4 Stunden analog der Größe der Schädigung Werte unter oder über 0,5 g Uroselektan im Blut feststellen. Die Verteilungsstudien im Tierkörper konnten zunächst einmal die Blutuntersuchungen bestätigen, gaben andererseits aber auch Auskunft über das Verhalten des Uroselektans bei Nierenschädigungen. Es ließ sich in allen Geweben nachweisen. Bei Nierenschädigungen tritt vikariierend die Leber als Ausscheidungsorgan ein, der Blutspiegel bleibt sehr hoch, so daß die Ausscheidung durch die Leber langsamer erfolgt. Leberschädigungen durch Störungen im Pfortaderkreislauf bringen eine Abnahme des Uroselektangehaltes in den Nieren mit sich. Dafür ist die Ausscheidung im Harn sehr hoch. Eine Erhöhung des Uroselektanspiegels im Blute tritt nicht ein, wahrscheinlich durch vermehrte Nierenarbeit. Beiderseitige Nierenligatur hat eine starke Erhöhung des Uroselektanspiegels und eine geringere Ausschwemmung durch Leber und Galle zur Folge.

4. Phlorrhizin.

Auch über die Zuckerabspaltung und -ausscheidung auf Phlorrhizingaben und ihre Bedeutung für die funktionelle Nierendiagnostik, insbesondere bei chirurgischen Nierenerkrankungen, ist früher viel mehr gearbeitet worden als in den letzten Jahren. Es kann hier in der Hauptsache nur über einige mehr theoretische Publikationen berichtet werden.

Über den Einfluß des Phlorrhizins auf den anorganischen Stoffwechsel arbeitete KASTLER in 7tägigen Phlorrhizinversuchen mit Vor- und Nachperioden von je einer Woche an Hunden, die während dieser ganzen Versuchszeit bei einer abgewogenen, fleischfreien Kost gehalten wurden. Während des Phlorrhizindiabetes war der anorganische Phosphorgehalt des Blutserums einheitlich, im Mittel um 59% erhöht, der Kaliumgehalt um 22% gesunken. Natrium, Calcium, Magnesium und Chlor blieben, wie der Reststickstoff, unverändert. Am Schluß der Nachperiode waren sämtliche Werte wieder normal. Im Harn blieb bei leicht erhöhter Stickstoffausscheidung das Verhältnis von Phosphor : Stickstoff und von Kalium : Stickstoff unbeeinflusst.

SCHWARZ und SASSLER beschäftigten sich mit der Wirkung des Phlorrhizins auf die Leber. Bei Hunden, die durch Phlorrhizin und Hunger glykogenarm gemacht wurden, bewirkt Verabreichung von kohlehydratreicher Nahrung eine um vieles erheblichere Steigerung des Blutzuckers als bei normalen Tieren. Auch ist der Verlauf der glykämischen Reaktion bei Phlorrhizintieren erheblich verzögert gegenüber dem bei Kontrolltieren. Die Versuche weisen darauf hin, daß die glykogenbildende bzw. -speichernde Funktion der Leber durch Phloridzin gestört wird.

Untersuchungen über die Nierenwirkungen des Phlorrhizins stellte CAPOCACCLA an. Ihnen liegen 1000 Beobachtungen an Meerschweinchen zugrunde. In einem Teile wurde die Vergiftung mit Phlorrhizin bis zum Tode der Tiere fortgesetzt.

Nieren und Pankreas wurden genau histologisch untersucht. Blut und Harn wurden auf Zucker, letzterer auch auf Aceton und β -Oxy-Buttersäure untersucht. An den Tubulusepithelien zeigte sich eine besondere Transparenz, die bei keiner anderen Vergiftung vorkommt, in anderen Fällen Nekrosen. Nach mehreren Injektionen tritt Albuminurie auf, die bis zum Tode andauert. Das Pankreas zeigte in 20% der Fälle Veränderungen am Inselapparat, auch im Acinusgewebe waren Nekrose, trübe oder hydropische Schwellung, Pyknose der Kerne, abnorme Transparenz des Protoplasmas, das in einzelnen Fällen ganz zerstört scheint, zu finden. In einem Falle war der Blutzucker nur unwesentlich erhöht. CAPOCACCIA ist der Ansicht, daß das Pankreas bei der Phlorrhizinvergiftung nicht unbeteiligt ist. Man kann daher nicht von einem renalen Diabetes reden.

Über die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für den Wirkungsmechanismus des Phlorrhizins arbeiteten MECKLENBURG und DAU. Sie fanden, daß bei einseitig nephrektomierten Kaninchen nach zweizeitig durchgeführter Exairese des Vagus bzw. Sympathicus der anderen Seite die glykosurische Schwellendosis von 4 mg Phlorrhizin zurückging auf 2,5 bzw. 2 mg. Bei der Vornahme der Operation in umgekehrter Reihenfolge ging der Schwellenwert von 8 mg (normal) auf 4 mg (nach Sympathicusentfernung) und 3 mg (nach nachfolgender Vagusexairese) zurück. Gleichzeitige Vagus- und Sympathicusexairese läßt den Wert von 8 mg sofort auf 3 mg sinken. Entnervung mittels Dekapsulation der Niere hat den gleichen Erfolg. Die gleichsinnige Wirkung sympathischer und parasympathischer Nerven ähnelt hierbei ihrem Verhalten bei der Kontraktilität der Blutgefäße.

HÄUSLER untersuchte die Nierenwirkung des Phlorrhizins an der Froschniere in Durchströmungsversuchen mit einer glykosefreien Lösung. Bei Phlorrhizin-zusatz änderte sich weder die sezernierte Flüssigkeitsmenge, noch treten reduzierende Substanzen darin auf. Die glykosurische Wirkung des Phlorrhizins wird erklärt durch Hemmung der Glykoserückresorption in den Tubulis und durch teilweise Aufhebung der normalerweise vom Gefäß zum Kanälchenlumen bestehenden Impermeabilität. Beide Vorgänge sind reversible Hemmungen einer normalen Zellfunktion.

Von Interesse ist noch eine Arbeit von POULSSON über den Mechanismus der Zuckerausscheidung im Phlorrhizindiabetes. Durch Blut- und Harnanalysen an phlorrhizinvergifteten Hunden wurde festgestellt, daß die Nieren unter diesen Bedingungen den Traubenzucker ungefähr in dem gleichen Maße konzentrieren wie stomachal verabreichtes Kreatinin. Da das Kreatinin zu denjenigen Substanzen gehört, die keine Nierenschwelle besitzen, d. h. im Glomerulusfiltrat und im Urin in gleicher Konzentration erscheinen, wird aus den Ergebnissen geschlossen, daß Phlorrhizin die Resorptionskraft der Nierentubuli im Hinblick auf den durchfließenden Zucker vollkommen lähmt. Weiterhin sieht POULSSON in dem Ausfall seiner Versuche eine Stütze für die LUDWIG-CUSHNYSche Theorie der Nierenfunktion.

Die Zahl dieser und ähnlicher Referate ließe sich noch beliebig vermehren. Eine Arbeit über die Phlorrhizinglykosurie von rein klinischem Interesse ist, soweit Nierenfunktionsprüfungen in Betracht kommen, in der Literatur der letzten Jahre nicht zu finden, so daß man schließen muß, daß auch diese Nierenfunktionsprobe lange nicht mehr in demselben Ausmaß wie früher geübt wird.

5. Natriumthiosulfat.

Über die Thiosulfatprobe liegen nur zwei neuere Arbeiten vor.

HOLBØLL stellte Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse von Phenolsulfonphthalein und Natriumthiosulfat an 5 Normalen an, denen beide Stoffe im Verhältnis 5 mg Phenolsulfonphthalein : 1 g Natriumthiosulfat injiziert und gleichzeitig ein Liter Wasser zu trinken gegeben wurden. Von dem Phenolsulfonphthalein wurden 80% durch die Nieren ausgeschieden, von dem Natriumthiosulfat sehr verschiedene Mengen, deren Höhe mit der injizierten Dosis zunahm, offenbar weil die letztere Substanz leicht im Organismus oxydiert wird. Bei variierter Dosierung lassen sich vielleicht mit der Thiosulfatprobe noch leichtere Nierenfunktionsstörungen als bisher aufdecken.

Die Durchgängigkeit der Nieren durch die Thiosulfatprobe will CENTENO bestimmen. Er prüfte die Natriumthiosulfatmethode mit der von HUMBERT, FINCK und SILBERSTEIN verwendeten Technik nach und erhielt die gleichen Resultate: bei 19 Nierengesunden wurden in 2 Stunden 18,7—35,6% (diese beiden Zahlen nur in je einem Falle, sonst 20,1—29,6%) des eingeführten Salzes ausgeschieden, während in 17 Fällen von Nierenerkrankung die Ausscheidung nur 1,9—15% und nur in 2 Fällen 20,2 und 20,6% betrug. Da die Probe technisch einfach und frei von Gefahren ist, ist sie für die Praxis besonders zu empfehlen.

6. Hippursäure.

In gleicher Weise wie die übrigen körperfremden Stoffe scheint auch die Hippursäuresynthese als Nierenfunktionsprüfung mehr und mehr der Vergessenheit anheimzufallen, was hier noch eher erklärlich ist, denn die Technik ist eine sehr schwierige und zeitraubende.

In den letzten Jahren haben nur DIACK und LEWI eine Arbeit darüber geschrieben. Sie fanden, daß nach oraler Zufuhr von Dibenzylalkohol bei Kaninchen die Hippursäure durch die Niere fast ebenso schnell ausgeschieden wird wie nach Fütterung von Natriumbenzoat, ein Beweis dafür, daß die Oxydation des Benzylalkohols zu Benzoessäure sehr rasch erfolgt. Nach Zufuhr des Monobenzylesters der Bernsteinsäure als Natriumsalz wird im Verlauf von 6 Stunden mehr Hippursäure ausgeschieden als nach der Aufnahme des Dibenzylesters der Bernsteinsäure. Jedoch ist die in 24 Stunden ausgeschiedene Gesamtmenge an Hippursäure niedriger als nach Verfütterung des Dibenzylesters. Die Versuche beweisen, daß im Tierkörper der Monobenzylester der Bernsteinsäure hydrolysiert wird. Der Ester verhält sich also im Tierkörper anders wie bei der Hydrolyse *in vitro*.

7. Andere körperfremde Stoffe.

Es erübrigt hier noch eine Arbeit von KUNDRATITZ zu erwähnen, der eine neue Belastungs- oder Resistenzprobe der Niere vorgeschlagen hat. In Analogie zu den bei der Reizkörpertherapie auftretenden allgemeinen und Herdreaktionen wurden bei Nierenrekoneszenten 2—5 ccm frisch sterilisierter Milch intramuskulär injiziert und das Auftreten verschiedener Reaktionen danach verfolgt. Bei Kindern, deren Nieren noch nicht ganz in Ordnung sind, tritt neben der üblichen Temperatursteigerung innerhalb der nächsten Stunden

bzw. Tage Eiweißausscheidung und Hämaturie auf. Nierengesunde zeigen keine solche „Herdreaktion“. Aus dem Ausfall dieser Probe will KUNDRATZ Schlüsse für die Prognostik und Therapie der Nierenkrankheiten ableiten.

Schluß.

Wenn wir zum Schluß kritisch Rückblick halten auf die Fortschritte der funktionellen Nierendiagnostik in den letzten drei Jahren, so müssen wir allerdings gestehen, daß die Ausbeute nicht ganz so groß ist wie in früheren Zeiten. Es ist wenig Neues mehr geleistet worden. Immerhin hat uns die Forschung einige Vervollkommnungen der Funktionsprüfungen gebracht, so vor allem die auch dem Praktiker zugänglichen Modifikationen des Wasserversuchs. Unter diesen ist insbesondere der Hypophysenprobe als einer Methode zur Sicherstellung der Niereninsuffizienz besonderes Augenmerk zuzuwenden.

Als grundsätzlich neuartig, wenn vorläufig auch noch ausschließlich dem Klinikbetrieb vorbehalten, muß die Funktionsprüfung durch die Ausscheidungs-pyelographie, insbesondere mit Hilfe von Uroselektan, bezeichnet werden. Es ist zu hoffen, daß gerade auf diesem Wege noch weiteres Wertvolle geleistet wird.

Schließlich ist die Prüfung der Säure- und Basenausscheidung, die an sich auch als ein sehr wichtiges diagnostisches und für die Therapie bedeutungsvolles Verfahren zu gelten hat, durch die perorale Anwendung der Belastungssubstanzen vereinfacht worden. War auch die p_H -Bestimmung im Urin mittels der MICHAELISSchen Indicatorenmethode an sich nicht schwierig, so bedeutet doch die Verwendung des neueren Foliencolorimeters nach WULFF eine weitere Erleichterung der Technik. Auch diese Funktionsprüfung kann nunmehr von dem praktischen Arzte in dem Hause des Patienten durchgeführt werden.

II. Ergebnisse der experimentellen Balneologie.

Von

KARL HARPUDER-Wiesbaden.

Inhalt.		Seite
Literatur		100
I. Einleitung.		111
II. Bäderlehre		114
1. Thermische Wirkungen.		114
a) Kälte S. 114; b) Wärme S. 116.		
2. Mechanische Wirkungen		117
3. Spezielle Wirkungen der Mineralbäder.		118
a) Wirkungen mit scheinbar allgemeiner Gültigkeit S. 118; b) Sonderwirkungen bestimmter Mineralbadtypen S. 121; c) Grundlagen der Mineralbäderwirkung S. 127.		
III. Brunnenlehre		131
1. Wirkung auf den Verdauungstractus		132
a) Osmotisch S. 132; b) Spezielle Ionenwirkungen S. 133.		
2. Diurese und Salzausscheidung		137
3. Salzhaushalt und Mineralwässer.		139
4. Wirkungen auf den Stoffwechsel und andere Funktionen des Gesamtorganismus		144
IV. Schlußfolgerungen für die Indikationsstellung		153

Literatur.

Zusammenfassende Werke jüngeren Datums:

- STRASSER, KISCH u. SOMMER: Handbuch der klinischen Hydro-, Balneo- und Klimatotherapie. Berlin 1920.
- DIETRICH u. KAMINER: Handbuch der Balneologie, medizinischen Klimatologie und Balneographie, namentlich Bd. 2. Leipzig 1922.

1. DESSAUER: 10 Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet. Leipzig 1931.
2. LINKE-Frankfurt: Schriftliche Mitteilung.
3. BAUDISCH: Über die Wirkung verschiedener Zustandsformen des Eisens auf sein chemisches Verhalten. Naturwiss. **16**, 542 (1928). — Chemische und physikalische Studien zum Mineral-, besonders zum Eisenstoffwechsel. Naturwiss. **13**, 749 (1925).
- 3a. — u. Mitarbeiter: Über den Mechanismus der katalytischen Reaktionen der Eisensalze. J. of biol. Chem. **61**, 1 (1924). — Wirkung von Ferrohydroxyd und -carbonat. J. of biol. Chem. **64**, 3 (1925). — Katalytische Oxydation durch komplexe Eisensalze. J. of biol. Chem. **71**, 501 (1927). — Natürliche Mineralwässer im Lichte moderner Forschung. Arch. int. Med. **40**, 496 (1927). — Experimentelle Beiträge zur Phthalinreaktion gewisser Mineralwässer. Biochem. Z. **212**, 149 (1929).

4. PETOW u. KOSTERLITZ: Zur Frage des aktiven Eisens. *Z. exper. Med.* **65**, 807 (1929); **66**, 491 (1929); *Klin. Wschr.* **1929**, 600.
5. FRESSENIUS u. LEDERER: Über die katalytischen Eigenschaften der Mineralwässer. *Z. anorg. u. allg. Chem.* **160**, 273 (1927); **166**, 99 (1927). — Über die Phenolphthaleinreaktion zur Erkennung der Aktivität von Mineralwässern. *Biochem. Z.* **226**, 139 (1930).
6. SIMON u. KÖTSCHAU: Über aktives Eisen. *Z. anorg. u. allg. Chem.* **164**, 101 (1927).
7. GAISSER: Über katalytische Wirkung von Mineralwässern. *Z. angew. Chem.* **41**, 401 (1928).
8. BAUR: Neue Wege der Quelforschung. *Z. Bäderkde* **1929**, 613. — Über chemische und physikalische Befunde an den Baden-Badener Thermen. *Z. dtsh. geol. Ges.* **81**, 355 (1929).
9. ÖHLER: Über die Hauttemperatur des gesunden Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **80**, 245 (1904).
- 9a. KLAUS u. BINGEL: Über Messungen der Hauttemperatur bei Gesunden und Nervenkranken. *Z. Nervenheilk.* **37**, 161 (1909).
10. BRUNS u. KÖNIG: Über die Strömung der Blutcapillaren in der menschlichen Haut bei kalten und warmen Bädern. *Z. physik. Ther.* **24**, 1 (1920).
11. MATTHES: Über den heutigen Stand der Lehre von der Reaktion. *Zbl. physik. Ther.* **1904**, H. 3.
12. MARTIN: Beitrag zur Lehre über den Einfluß thermischer Anwendungen. *Z. physik. Ther.* **7**, 131 (1904).
13. STRASBURGER: Einführung in die Hydro- und Thermotheapie. Jena 1909.
14. WERTHEIMER: Über den Einfluß der Hautabkühlung auf die Zirkulation der Niere. *Arch. Physiol. norm. et Path.* **1894**, 308.
15. STRASSER u. WOLF: Über die Blutversorgung der Milz. *Pflügers Arch.* **108**, 590 (1905).
16. Unter anderen Autoren GRAWITZ: Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. *Z. klin. Med.* **21**, 459 (1892).
17. STAHL u. BAHN: Untersuchungen über physiologisch-chemische Veränderungen der Blutflüssigkeit nach warmen und kalten Bädern. *Z. physik. Ther.* **29**, 57 (1925).
18. KROETZ: Zur Kenntnis der Wirkung des kalten Vollbades. *Z. exper. Med.* **52**, 760 (1926).
19. FREUND: Über die Beeinflussung der Blutgase durch Bäder. *Arch. f. Baln.* **1**, 25 (1925)
20. SCHESTERIKOWA u. FRENKEL: Einfluß von Schlammbehandlung auf den Blutkalkgehalt. *Z. physik. Ther.* **33**, 74 (1927).
21. MESSERLE: Verhalten des Blutzuckers nach Sool- und Süßwasserbädern. *Z. physik. Ther.* **35**, 57 (1928).
22. MÜLLER, O.: Über den Einfluß von Bädern und Duschen auf den Blutdruck beim Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **74**, 316 (1902).
- 22a. STRASBURGER: Über Blutdruck, Gefäßtonus und Herzarbeit bei Wasserbädern verschiedenerer Temperaturen und kohlenensäurehaltigen Soolbädern. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **82**, 459 (1905).
23. LANDERER: Zur Frage des Capillardrucks. *Z. klin. Med.* **78**, 91 (1913).
24. BECH u. DOHAN: Über Veränderung der Herzgröße im kalten und warmen Bad. *Münch. Med. Wschr.* **1909**, 171.
25. LOEWY: Über den Einfluß der Abkühlung auf den Gaswechsel des Menschen. *Pflügers Arch.* **46**, 189 (1889).
26. KOWALSKY: Über den Einfluß thermischer Reize auf die Lymphbewegung. *Bl. klin. Hydrother.* **1901**, Nr. 1/2.
27. KLAPP: Über parenchymatöse Resorption. *Arch. f. exper. Path.* **47**, 88 (1901). — Über Bauchfellresorption. *Mitt. Grenzgeb. inn. Med. u. Chir.* **10**, 254 (1902).
28. PLATE: Mit welchen äußeren Mitteln können wir die Resorption der Pleura beeinflussen? *Z. physik. Ther.* **12**, 517 (1909).
29. SCHLIKOFF: Über lokale Wirkungen der Kälte. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **18**, 576 (1876).
30. SCHULTZE: Über die lokalen Einwirkungen des Eises auf den tierischen Organismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **13**, 500 (1874).
31. ZONDEK: Über Tiefenthermometrie. *Münch. med. Wschr.* **1920**, 255, 810; **1921**, 300.

32. MOOG, VAN DER ENDE u. ANGENITZKY: Vergleichende Untersuchungen über den unmerklichen Gewichtsverlust nach Wasser-, künstlichen CO₂- und Salzbädern. Z. physik. Ther. **28**, 31 (1924).
33. STAHL u. SCHMEGG: Untersuchung über die Beeinflussung der Hautreaktion durch die Bädertherapie. Z. physik. Ther. **27**, 50 (1923).
34. WINTERNITZ: Beiträge zur Lehre von der Wärmeregulation. Arch. path. Anat. u. Physiol. **56**, 181 (1872).
35. — u. TSCHURTSCHENTHALER: Einfluß kalter Seebäder auf die Körpertemperatur und die Wärmeregulation. Bl. klin. Hydrother. **1900**, Nr. 4/5.
36. JÜRGENSEN: Zur Lehre der Behandlung fieberhafter Erkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **4**, 110, 323 (1868).
37. RUBNER: Wirkung kurz dauernder Bäder und Duschen. Arch. f. Hyg. **46**, 390 (1903).
38. BORNSTEIN: Gefäßerweiterung im kohlen-sauren Soolbad. Z. Kreislaufforschg **23**, H. 5 (1931).
39. FREUND: Über die Beeinflussung der Blutgase durch Bäder. Arch. f. Baln. **1**, 25 (1925).
40. BITTORF u. STEINER: Über Beeinflussung der Pleuraresorption durch lokale Wärmeanwendung. Arch. f. exper. Path. **59**, 378 (1908).
41. QUINCKE: Über therapeutische Anwendung der Wärme. Berl. klin. Wschr. **1897**, 1065.
42. WEBER: Diagnostische und therapeutische Ausnutzung der Methode zur Funktionsprüfung der Gefäßnerven. Med. Klin. **1915**, 613; **1916**, 612.
- 42a. GOLDSCHIEDER: Handbuch der physikalischen Therapie, Bd. 1, S. 521. Leipzig 1901.
43. BORNSTEIN u. BUDELMANN: Einfluß von Bädern auf die Chronaxie sensibler und motorischer Nerven. Z. physik. Ther. **40**, 1 (1930).
44. WICK: Über die physiologische Wirkung warmer Bäder. Wien. klin. Wschr. **1894**, Nr 36.
45. WINTERNITZ: Über die Wirkung verschiedener Bäder, insbesondere auf den Gaswechsel. Dtsch. Arch. klin. Med. **72**, 258 (1902).
- 45a. — u. POSPISCHIL: Neuere Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel nach thermischen und mechanischen Einflüssen. Bl. klin. Hydrother. **1893**, Nr 1/5.
46. LÖWENSTEIN u. LEMBERGER: Über den Nachweis der Schweißsekretion unter Wasser. Z. physik. Ther. **38**, 1 (1930).
47. MARCHIONINI u. OTTENSTEIN: Stoffwechselveränderungen im Schwitzbad. Klin. Wschr. **1931**, 969.
48. STIGLER: Die mechanischen Wirkungen des Bades. Wien. med. Wschr. **1925**, 1209.
49. WEBER: Anzeigen und Gegenanzeigen der Bäderbehandlung bei Kreislaufkranken. Ther. Gegenw. **65**, 529 (1924).
50. SCHADE: Veröff. Z.stelle Baln., N. F. **3**. Berlin 1926.
51. KEILHACK: Über das thermische Verhalten von Moorbreien im Wannenbad. Arch. Bäderkde **1929**, 433.
52. KIONKA: Über das thermische Verhalten von Moorbreien im Wannenbad. Arch. Bäderkde **1929**, 543.
53. HIRSCH: Capillarmikroskopische Beobachtungen bei Bädern. Z. physik. Ther. **33**, 92 (1927).
54. HARPUDEK u. SCHIERING: Über Umstimmung durch Mineralbäder. Z. exper. Med. **76**, 715 (1931).
55. GRUNOW: Zur Reizwirkung der Wildbader Thermalbäder auf das vegetative Nervensystem. Württemberg. med. Korresp.bl. **1926**.
56. BERLIN: Zur Frage des Wesens der Wirkung der Schlammanwendung. Z. physik. Ther. **34**, 194 (1928).
57. RUBINSTEIN: Einfluß der Schlammprozeduren auf qualitative Veränderungen der weißen Blutkörperchen. Z. physik. Ther. **33**, 157, 190 (1927).
58. BRUSILOWSKI u. RUBINSTEIN: Das Blutbild nach SCHILLING bei Arthritis unter dem Einfluß der Schlammbehandlung. Z. klin. Med. **107**, 507 (1928).
59. EGOROFF u. ABRAMSON: Zur Frage der Regeneration der Erythrocyten unter dem Einfluß von Schlambädern. Z. physik. Ther. **36**, 84 (1929).
60. JÜRGENS: Über den Einfluß von Moorbädern auf das rote und weiße Blutbild bei Rheumatikern. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1172.

61. BRUSILOWSKI u. TURTELTAUB: Die Reaktion des Blutes auf Moorbehandlung. Z. physik. Ther. **31**, 48 (1926).
62. EINSTOSS u. HIRSCH: Gelenkkrankheiten und ihre Senkungsgeschwindigkeit unter dem Einfluß der Wiesbadener Thermalbäder. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 13.
63. GEHLEN: Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit im Verlauf der Aachener Badekur. Arch. Bäderkde **1928**, 519.
64. HARPUDER u. SCHIERING: Über Umstimmung durch Mineralbäder. Z. exper. Med. **76**, 715 (1931).
65. BERNSTEIN: Über die Wirkung der Schlammtherapie auf die biochemischen Eigenschaften des Blutes. Z. physik. Ther. **31**, 93 (1926).
66. BERLIN: a. a. O., 56.
67. GRINBOIM: Beiträge zum Problem der Badereaktion. Z. physik. Ther. **32**, 80 (1926).
68. BERLIN: a. a. O., 56.
69. LURIE u. TURTELTAUB: Der Einfluß der Schlammbehandlung auf den Harnstoffgehalt des Blutes. Z. physik. Ther. **32**, 41 (1926).
70. LIFSCHITZ: Der Einfluß von Schlammprozeduren auf die Bildung des Harnstoffs und seine Ausscheidung im Harn. Z. physik. Ther. **37**, 161 (1929).
71. DIENER u. WITSCH: Handelt es sich bei der Bäderwirkung um eine Reizkörpertherapie? Z. physik. Ther. **33**, 149 (1927).
72. BUCHSTAB u. SCRIBNER: Über den Einfluß der CO₂-Bäder auf den Blutzuckerspiegel. Z. klin. Med. **105**, 669 (1927).
- 72a. DIENER u. WITSCH: a. a. O., 71.
73. LURIE: Untersuchungen über den Einfluß von Schlammprozeduren auf die Gasgehaltsveränderung bei Kaninchen. Z. physik. Ther. **31**, 178 (1926).
- 73a. — Über den Einfluß von Limanprozeduren auf den Blutgasgehalt bei Kranken. Z. physik. Ther. **31**, 186 (1926).
- 73b. FÖLSCH: Über die Wirkung verschiedener Bäder auf das Säurebasengleichgewicht des kindlichen Blutes. Arch. Bäderkde **1927**, 278.
74. SCHAZILLO: Wirkung der Bädertherapie auf den intermediären Fettstoffwechsel. Arch. Bäderkde **1930**, 517.
75. — und Mitarbeiter: Über die Einwirkung der Winterschlammtherapie bei chronischen Gelenkkrankheiten. Z. physik. Ther. **33**, 23 (1927).
76. — Zur Lehre vom Mechanismus der allgemeinen Badereaktion. Z. physik. Ther. **32**, 713 (1927).
77. SCHESTERIKOWA u. FRENKEL: Der Einfluß der Schlammbehandlung auf den Blutkalkgehalt bei gesunden Tieren. Z. physik. Ther. **33**, 74 (1927).
78. FRENKEL u. NESTEROSKY: Zur Frage des Kalium- und Calciumgehaltes im Blute. Z. physik. Ther. **33**, 95 (1927).
79. LITWAKOWSKAYA: Über die Ausscheidung der Chloride während der Badereaktion. Z. exper. Med. **50**, 709 (1926).
80. SCHAZILLO: Der Einfluß der Limanbehandlung auf den Kochsalzgehalt im Blut von Kranken. Z. physik. Ther. **33**, 67 (1927).
81. TEPLOFF: Über den Einfluß der Schlammtherapie auf den Elektrolytgehalt im Blutserum. Z. physik. Ther. **36**, 105 (1929).
82. Unveröffentlichte eigene Beobachtungen am Wiesbadener Kochbrunnen.
83. JASSINOWSKI: Veränderung der Vitalkapazität der Lungen unter der Einwirkung der Limantherapie. Z. physik. Ther. **32**, 168 (1926).
84. — Die Einwirkung der Limanprozeduren auf die Emigration der Leukocyten. Z. physik. Ther. **32**, 137 (1926).
85. KELLER: Soolbad und Trinkkur in der Behandlung der Erkrankungen der Gelenke und Muskeln. Arch. Bäderkde **1927**, 210.
86. LEY: Der Einfluß von Soolbädern auf den Wasserhaushalt. Z. physik. Ther. **35**, 47 (1928).
87. KRASUSKI: Einfluß der Limanbadekur auf die Veränderung der Muskelkräfte. Z. physik. Ther. **36**, 129 (1929).
88. GRÖDEL u. WACHTER: Experimentelle Studien über die physiologische Wirkung der kohlensauren Kochsalzthermen. Arch. Bäderkde **1928**, 873. Veröff. Z.stelle Baln., N. F. H. 16.

89. STRASBURGER: Untersuchungen über das Verhalten des Zirkulationsapparates bei natürlichen Kohlensäure-Thermalsoolbädern. *Med. Klin.* **1914**, 978.
90. WEBER: Wirkung natürlicher und künstlicher CO₂-Bäder bei Herzkranken. Berlin 1919.
91. HEDIGER: Neuere Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Kohlensäurebäder. *Schweiz. med. Wschr.* **1926**, Nr 9.
92. GRÖDEL u. WACHTER: a. a. O., 88.
93. FRESSENIUS: Über den Zustand der Kohlensäure in Mineralwässern. *Arch. Bäderkde* **1930**, 88.
94. WINTERNITZ: Zur Lehre von der Hautresorption. *Arch. f. exper. Path.* **28**, 405 (1891). — a. a. O., 45.
95. SCHWENKENBECHER: Das Absorptionsvermögen der Haut. *Arch. f. Physiol.* **1904**, 121.
96. LILJESTRAND u. MAGNUS: Wirkung des Kohlensäurebades bei Gesunden. *Pflügers Arch.* **193**, 527 (1922).
97. LAQUEUR u. GOTTHEIL: Über das Verhalten des Gasstoffwechsels im kohlensauren Bad und einfachem Wasserbad. *Z. physik. Ther.* **33**, 207 (1927).
98. GRÖDEL, F. M.: Handbuch der Balneologie, Bd. 5, S. 213. Leipzig 1926. — Die Balneotherapie der Herzinsuffizienz. *Med. Klin.* **1928**, 129.
99. GRÖDEL u. WACHTER: a. a. O., 88.
100. HEDIGER: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption der Kohlensäure durch die Haut. *Klin. Wschr.* **1928**, 1553.
101. — Gasblasentheorie der Kohlensäurebäder. *Klin. Wschr.* **1931**, 450.
102. DALMADY: Studien über Kohlensäurebäder. *Z. physik. Ther.* **24**, 137 (1920).
103. SALZMANN: Beitrag zur Frage der Gasdurchlässigkeit der lebenden Haut in Gasbädern und CO₂-Wasserbädern. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 679.
104. MÜLLER, O. u. VEIEL: Beitrag zur Kreislaufphysiologie des Menschen. *Slg klin. Vortr.* **1910**, Nr 606—608; **1911**, Nr 630—632.
- 104a. — Zur Frage der Kreislaufwirkung kohlensäurehaltiger Soolbäder. *Med. Klin.* **1914**, 1275.
105. MUNK: Über die Ursache der peripheren Hyperämie im kohlensauren Bade. *Z. Baln.* **1913**, 123.
106. BRUNS u. KÖNIG: : a. a. O., 10.
107. HIRSCH: a. a. O., 53.
108. SCHOTT: Der Einfluß natürlicher Nauheimer Sprudelwässer auf die subcutane CO₂- und O₂-Spannung. *Z. physik. Ther.* **34**, 41 (1928).
109. COBET u. HÄBLER: Über den Einfluß der Kohlensäuregasbäder auf den Menschen. *Z. klin. Med.* **112**, 134 (1929).
110. PARADE u. WEBER: Über den Einfluß von kühlen Kohlensäurebädern auf Temperatur, Puls und Atemfrequenz. *Arch. Bäderkde* **1928**, 227.
111. SENATOR u. FRANKENHÄUSER: Zur Kenntnis der Wirkung von CO₂ und anderen gashaltigen Bädern. *Ther. Gegenw.* **45**, 16 (1904).
112. GOLDSCHIEDER: Über die Einwirkung der Kohlensäure auf die sensiblen Nerven der Haut. *Arch. f. Physiol.* **1887**, 372. — Zur physiologischen Wirkung der Kohlensäurebäder. *Med. Klin.* **1911**, 766.
113. BEIER: *Arb. baln. Inst. kaukas. Min.-Bäder* **3** (1926).
114. HEDIGER: Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Wirkung natürlicher Kohlensäurebäder. *Klin. Wschr.* **1926**, 751.
115. STRASBURGER: Über Blutdruck, Gefäßtonus und Herzarbeiten bei Wasserbädern verschiedener Temperaturen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **82**, 459 (1905). — A. a. O., 89.
116. WEBER: a. a. O., 49.
117. SELIG: Zur Wirkung der Kohlensäurebäder. *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 207 (1926).
118. LANGE u. STÖRMER: Kohlensäure Wasserbäder bei Hypertonie. *Z. Kreislaufforschg* **19**, 745 (1927).
119. GRÖDEL, F. M.: Handbuch der Balneologie, Bd. 5, S. 228. Leipzig 1926.
120. PARADE u. WEBER: a. a. O., 110.
121. GRÖDEL, F. M.: Handbuch der Balneologie, Bd. 5, S. 227. Leipzig 1926.
122. WEBER: a. a. O., 90.

123. HINSBERG: Versuche über die Wirkung von Kohlensäurebädern auf den Arbeitsstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1930**, 156.
124. WERMEL: Über den Mechanismus der Wirkung kohlensaurer Mineralbäder. *Z. klin. Med.* **104**, 80 (1926).
125. FREUND: a. a. O., 19.
126. GRÖDEL u. WACHTER: Experimentelle Studien über die physiologische Wirkung der kohlensauren Kochsalzthermen. 2. Mitt. *Arch. Bäderkde* **1929**, 718.
127. MUNK: Wirkung von Temperatur- und anderen Hautreizen auf das Gefäßsystem. *Z. exper. Path. u. Ther.* **8**, 337 (1910); *Med. Klin.* **1900**, 261.
128. MALIWA: Beitrag zur experimentellen Balneologie der Schwefelbäder. *Med. Klin.* **1926**, 851, 1764.
129. KRIUKOFF: *Arb. baln. Inst. nordkaukas. Kurorte* **1927**.
130. FREUND: Über die Bedeutung der schwefligen Säuren im Moore. *Arch. Bäderkde* **1928**, 778.
131. JÜRGENS: a. a. O., 60.
132. SCHWENKENBECHER: a. a. O., 95.
133. REIN: Zur Elektrophysiologie der Haut. *Z. Biol.* **84**, 118 (1926). — Die Gleichstromleiter-Eigenschaften der menschlichen Haut. *Z. Biol.* **85**, 195 (1926).
134. HARPUDE: Über Diffusionsvorgänge an der menschlichen Haut. *Z. exper. Med.* **76**, 724 (1931). — Über die Permeabilität der Haut. *Arch. Bäderkde* **1930**, 268.
135. FRANKENHÄUSER: Über die thermischen Wirkungen von Salzen auf der Haut. *Baln. Ztg* **1903**, Nr 27/28.
136. HEDIGER: Das Resorptionsproblem in der Balneologie. *Schweiz. med. Wschr.* **1929**, 349.
137. SCHOBER: Balneotherapie, Herdreaktionen und Protoplasmaaktivierung. *Münch. med. Wschr.* **1923**, 947; *Verh. Balneol.-Kongr.* **1921**.
138. GERONNE: Über Bäderwirkung. *Verh. Balneol.-Kongr.* **1921**.
139. KREBS u. WESKOTT: Beitrag zur Frage der Reizkörper- und physikalischen Therapie. *Z. physik. Ther.* **26**, 2 (1922).
140. DEHNICKE: Das Kationenverhältnis in der Nahrung und dessen Veränderung durch Mineralwasserkuren. *Z. physik. Ther.* **24**, 380 (1920).
141. HEUBNER: Trinkkuren. *Arch. Bäderkde* **1930**, 67.
142. MEYER u. SCHRÜTZ: *Handbuch der Balneologie*, Bd. 2, S. 137. Leipzig 1922.
143. SCHÜLE: Untersuchungen über Sekretion und Motilität des normalen Magens. *Z. klin. Med.* **28**, 461 (1895); **29**, 49 (1896).
144. BÖNNIGER: Über den Einfluß des Kochsalzes auf die Magenverdauung. *Münch. med. Wschr.* **1904**, 53.
145. ROZENBLAT: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des NaCl und NaHCO₃ auf die Magensaftsekretion. *Biochem. Z.* **4**, 500 (1907).
146. PAWLOW: *Arbeit der Verdauungsdrüsen*. Wiesbaden 1900.
147. BICKEL: Über therapeutische Beeinflussung der Pankreassaftbildung. *Kongr. inn. Med.* **24**, 490 (1907).
148. PENZOLDT: Die Wirkung der Kohlensäure auf die Magenverdauung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **73**, 200 (1902).
149. HÖBER: *Physikalische Chemie der Zelle*. 1926. S. 230.
150. HEIDENHAIN: Neue Versuche über Aufsaugung im Dünndarm. *Pflügers Arch.* **56**, 579 (1894).
151. HAY: Gebrauch konzentrierter Lösungen von Abführsalzen bei Hydrops. *Lancet* **1883**, 678.
152. BUCHHEIM: Über die Wirkung des Glaubersalzes. *Arch. physiol. Heilk.* **13**, 93 (1854).
153. FORGES: Über Sulfatausscheidung beim Gebrauch alkalisch-salinischer Quellen. *Dtsch. med. Wschr.* **1905**, 542.
154. HAY: Untersuchungen über Abführsalze. *J. Anat. u. Physiol.* **16**, 275 (1882).
155. KOLB: Resorption von Salzgemischen im Darm. *Kongr. inn. Med.* **25**, 433 (1908).
156. ÜRY: Zur Lehre von den Abführmitteln. *Arch. Verdgskrkh.* **15**, 210 (1909). — Zur Theorie der Bitterwasserwirkung. *Arch. Verdgskrkh.* **19**, 293 (1913).
157. RADZIEJEWSKI: Über die Wirkung der Abführsalze. *Arch. f. Physiol.* **1870**, 37.
158. MELTZER u. AUER: Physiologische und pharmakologische Studien über Magnesiumsalze. *Amer. J. Physiol.* **14**, 366 (1905); **15**, 387 (1906); **17**, 15 (1906).

159. RADEMAKERS u. SOLLMANN: Untersuchungen über salinische Abführmittel. Arch. internat. Pharmacodynamie **29**, 481 (1924).
160. BAUR: Die peristaltischen Vorgänge unter der Einwirkung salinischer Abführmittel. Arch. f. exper. Path. **109**, 22 (1925).
161. MEYER-BETZ u. GEBHARDT: Röntgenuntersuchung über den Einfluß der Abführmittel auf die Darmbewegungen beim gesunden Menschen. Münch. med. Wschr. **1912**, 1862.
162. HIRSCH: Röntgenuntersuchung zur Frage der Einwirkung von Mineralsalzen auf die Darmmotilität. Z. exper. Med. **32**, 307 (1923).
163. LEUBUSCHER: Studien über Resorption seitens des Darmkanals. Arch. path. Anat. u. Physiol. **104**, 434 (1886).
164. SCHÜTZ: Über Plethora abdominalis und ihre praktische Bedeutung. Med. Klin. **1912**, 1654.
165. COBET: Über die Resorption von Magnesiumsulfatlösungen im Darm und die Wirkung von salinischen Abführmitteln. Pflügers Arch. **150**, 325 (1913).
166. LANGER: Ableitung auf den Darm. Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 691 (1906).
167. MEYER u. SCHÜTZ: Handbuch der Balneologie, Bd. 2, S. 147. Leipzig 1922.
168. BICKEL: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Mineralwässer auf die sekretorische Magenfunktion. Berl. klin. Wschr. **1906**, 42.
169. HEIANZAN: Elektrolytwirkung auf die sekretorische Leberfunktion. Biochem. Z. **165**, 33 (1925).
170. KMIETOWICZ: Ber. Physiol. **39**, 528 (1927).
171. U. a. STEPP u. DÜTTMANN: Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalten mittels der Duodenalsonde. Klin. Wschr. **1923**, 1587.
172. STEPP: Über die Wirkung der Sulfatwässer. Z. ärztl. Fortbildg **24**, 212 (1927).
173. EINHORN: Studien über die Wirkung verschiedener Salze auf die Leber nach intra-duodenaler Einführung. N. Y. med. J. **113**, 313 (1921).
174. BRUGSCH u. HORSTERS: Über den Einfluß peroral zugeführter Salzlösungen auf die Gallenblase. Arch. f. exper. Path. **118**, 305 (1926).
175. ARNOLDI: Wirkung der Glaubersalzquellen im Licht moderner Forschung. Arch. Bäderkde **1930**, 750.
176. STRANSKY: Beiträge zur Kenntnis des Mineralhaushalts. Biochem. Z. **143**, 438 (1923).
177. CROHN, REISS u. RADIN: Erfahrungen mit der Lyon-Probe ($MgSO_4$ -Spülung des Duodenum). J. amer. med. Assoc. **76**, 1567 (1921).
179. PEWSNER: Über die sekretorischen Funktionen der Bauchspeicheldrüsen. Berl. klin. Wschr. **1906**, 1024.
180. MCCALLUM: Über die Wirkung der Abführmittel und die Hemmung ihrer Wirkung durch Kalksalze. Pflügers Arch. **104**, 312 (1905).
181. BICKEL u. EWYK: Zur Frage der Calciumresorption bei Mineralwassertrinkkuren. Arch. f. Baln. **1**, 19 (1925).
182. — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von NaCl-Thermen auf die Magensekretion. Kongr. inn. Med. **22**, 276 (1905).
183. DAPPER: Über den Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen. Z. klin. Med. **30**, 371 (1896).
184. KRAUSE u. WICHMANN: Über den Einfluß des Aachener Thermalwassers auf die Acidität des Magensaftes. Arch. Bäderkde **1928**, 789.
185. PEZOLDT: a. a. O., 148.
186. BICKEL: a. a. O., 168.
187. — Therapeutische Beeinflussung der Pankreassaftbildung. Kongr. inn. Med. **24**, 490 (1907).
188. ZÖRKENDÖRFER, W. u. W.: Differenzierung der Wirkung verschiedener Mineralquellen. Z. physik. Ther. **39**, 214 (1930).
189. HIRSCH: a. a. O., 162.
190. WATANABE: Studien zur Physiologie und experimentellen Therapie der Gallenabsonderung. Z. physik. Ther. **28**, 66 (1924).
191. ARNOLDI: Wirkung der Glaubersalzquellen. Arch. Bäderkde **1930**, 750.
192. — u. ROUBITSCHEK: Über den Einfluß von Glaubersalzwässern auf Leberkranke. Münch. med. Wschr. **1926**, 1106.

193. MAYER: Über die Wirkungsweise der Karlsbader Quellen bei Gallensteinkrankheiten. Fortschr. Ther. **1926**, H. 8.
194. STARKENSTEIN: Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion. Arch. f. exper. Path. **92**, 339 (1922).
195. Unter anderen Autoren FALTA: Neue Probleme des Wasserstoffwechsels. Wien. klin. Wschr. **1926**, 205, 243.
196. BARATH u. GYURKOVICS: Der Einfluß von Calciumsalzen auf die Stickstoffausscheidung bei Gesunden und Nierenkranken. Z. exper. Med. **47**, 741 (1925).
197. MAGNUS: Vergleich der diuretischen Wirkung isotonischer Salzlösung. Arch. f. exper. Path. **44**, 396 (1900).
198. CUSHNY: Über Salzdiurese. J. of Physiol. **28**, 431 (1902).
199. FRANKENTHAL: Auswaschung des Organismus durch Mineralwasserkuren. Z. physik. Ther. **24**, 313 (1920).
200. KELLER: Diuresenversuche. Ann. schweiz. Ges. Baln. **21**. — Diuretische Wirkung einiger Mineralwässer. Schweiz. med. Wschr. **1927**, 345.
201. EDELMANN: Diureseversuche mit Karlsbader Wasser. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 485 (1925).
202. KELLER: Beobachtungen beim Trinken von Mineralwässern. Schweiz. med. Wschr. **1929**, 362.
203. ZÖRKENDÖRFER, W. U. W.: a. a. O., 188.
204. ARNOLDI u. ZIMMERMANN: Die Wirkung des schnellen und langsamen Trinkens einer Elektrolytlösung auf den Stoffhaushalt. Med. Klin. **1926**, 1029.
205. MOLTOR: Über die diuretische Wirkung peroral zugeführter natürlicher Schwefelwässer. Wien. klin. Wschr. **1927**, 1103.
206. SIMO: Beeinflussung des Kochsalzstoffwechsels durch die Schallerbacher Akrotherme. Arch. Bäderkde **1928**, 138.
207. LUNDIN u. SHARFF: Die Wirkung von Kochsalz bei normalen Tieren. J. metabol. Res. **7**, 8, 259 (1926).
208. ROMINGER u. E. MEYER: Langfristige ununterbrochene Mineralstoffwechseluntersuchungen an Säuglingen. Mschr. Kinderheilk. **34**, 408 (1926).
209. SCHUCHARDT: Arzneimittellehre, S. 369.
210. KOBERT: Lehrbuch der Intoxikationen, S. 196.
211. BEHRENS: Kochsalzazidose. Arch. f. exper. Path. **128**, 104 (1928).
212. — Untersuchungen über den Mechanismus der Kochsalzvergiftung. Arch. f. exper. Path. **103**, 39 (1924).
213. PADTBERG: Über die Haut als Chlordepot. Arch. f. exper. Path. **63**, 60 (1910).
214. WAHLGREN: Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Arch. f. exper. Path. **61**, 97 (1909).
215. OEHME, C. u. M. u. WASSERMEYER: Über Gesetzmäßigkeiten des Mineralstoffwechsels. Dtsch. Arch. inn. Med. **154**, 107 (1927).
216. MEYER-BISCH u. BOCK: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel am pankreaslosen Hund. Z. exper. Med. **54**, 145 (1927).
217. HARPUDER: Über den Mineralhaushalt nach lang dauernder Verfütterung kleiner Salzmengen. Z. exper. Med. **76**, 709 (1931).
218. BÜCHNER: Dissertation Würzburg 1898.
219. NENCKI-SCHOUWOW: Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. f. exper. Path. **34**, 313 (1894).
220. FREY, E.: Die Ursachen der Bromretention. Z. exper. Path. u. Ther. **8**, 29 (1910).
221. WYSS, v.: Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. **55**, 236 (1906); **59**, 186 (1908).
222. HEDINGER u. LOEB: Über Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subcutaner Jodkaliverabreichung. Arch. f. exper. Path. **56**, 314 (1907).
223. STURM: Kreislauf des Jods. Klin. Wschr. **1931**, 1649.
224. QUETSCH: Über die Resorptionsfähigkeit der menschlichen Magenschleimhaut im normalen und pathologischen Zustand. Berl. klin. Wschr. **1884**, 353.
225. ANTEN: Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkali im menschlichen Harn. Arch. f. exper. Path. **48**, 331 (1902).
226. HARPUDER: a. a. O., 217.

227. BROWN: Mineralgehalt der Haut beim Mensch, Hund und Kaninchen. *J. of biol. Chem.* **68**, 729 (1926); **75**, 789 (1927).
228. LUTHLEN: Das gegenseitige Kationenverhältnis bei verschiedener Ernährung. *Arch. f. exper. Path.* **68**, 209 (1912). — Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung. *Arch. f. exper. Path.* **69**, 365 (1912).
229. STRANSKY: Beiträge zur Kenntnis des Mineralstoffhaushalts. *Biochem. Z.* **122**, 1 (1921).
230. SGALITZER: Mineralstoffhaushalt und Karlsbader Wasser. *Z. Baln.* **8**, 49 (1915).
231. WIECHOWSKI: Mineralstoffwechsel und Ionentherapie. *Dtsch. Kongr. inn. Med.* **36**, 10 (1924). — Die Heilquellen als Arzneimittel. *Med. Klin.* **1925**, 1448.
232. WEISER: Über den Ca-, P- und N-Umsatz des wachsenden Schweins. *Biochem. Z.* **44**, 279 (1912).
233. — u. ZAITSCHEK: Über den Einfluß der Menge des kohlensauren Kalks auf den Kalk- und Phosphorumsatz. *Fortschr. Landw.* **3**, 451 (1928).
234. BUNGE: Über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organ. *Z. Biol.* **9**, 104 (1873).
235. NOORDEN, v.: *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, Bd. 2, S. 556.
236. MILLER: Kalium in der tierischen Ernährung. *J. of biol. Chem.* **67**, 71 (1926); **70**, 593 (1926).
237. OEHME: Physiologisches Ionengleichgewicht und Mineralstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **104**, 115 (1924).
238. OEHME, C. u. M. u. WASSERMAYER: a. a. O., 215.
239. SINDLER: Untersuchungen über den Calciumstoffwechsel. *Pflügers Arch.* **197**, 386 (1922).
240. KRANE: Mineralstoffwechsel bei Kalkzufuhr. *Pflügers Arch.* **217**, 24 (1927).
241. RICHARDS, GODDEN u. HUSBAND: Einfluß der Veränderung des Natrium-Kaliumverhältnisses auf Stickstoff- und Mineralstoffwechsel. *Bioch. J.* **21**, 971 (1927).
242. STARKENSTEIN: Beiträge zur Pharmakologie des Eisens. *Arch. f. exper. Path.* **118**, 131 (1926); **127**, 101 (1927). — Pharmakologische Grundlagen einer rationellen Eisentherapie. *Klin. Wschr.* **1928**, 267. — Kreislauf des Eisens im Organismus. *Naturwiss.* **1930**, 875.
243. LINTZEL: Untersuchungen über Resorption und Assimilation des Eisens. *Z. Tierzüchtg B* **17**, 245 (1930).
244. — Über die Art der Eisenwirkung im Organismus. *Z. Kurortwiss.* **1931**, 48.
245. HART, M.: Kupfer als Ergänzung des Eisens bei der Hämoglobinbildung der Ratte. *J. of biol. Chem.* **77**, 797 (1928).
246. KEMMERER, ELVEHJEM u. HART: Studien über die Beziehung des Mangans zur Ernährung bei der Maus. *J. of biol. Chem.* **92**, 623 (1931).
247. KOCHMANN u. MITARBEITER: Beiträge zur Biochemie der Kieselsäure. *Biochem. Z.* **223**, 228 (1930).
248. HALDANE u. PRIESTLEY: Diuresestudien. *J. of Physiol.* **50**, 296, 304 (1916).
249. CARR: Die Wirkung der Wasserdiurese auf die Ausscheidung bestimmter Urinbestandteile. *J. of Pharmacol.* **18**, 221 (1921).
250. HEILNER: Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer Vorgänge im Tierkörper auf den Gesamtstoffwechsel. *Z. Biol.* **50**, 476 (1908).
251. LOEWY: Einfluß der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel. *Pflügers Arch.* **43**, 515 (1888). — Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. *Arch. f. Physiol.* **1903**, 378.
252. TERROINE u. REICHERT: Wirkung von Mineralsalzen auf den endogenen Stickstoffwechsel. *C. r. Acad. Sci., Paris* **189**, 1019 (1929).
253. — — Einfluß der Salzzration auf die Stickstoffretention beim Wachstum. *C. r. Acad. Sci. Paris* **188**, 1268 (1928). *Arch. internat. Physiol.* **32**, 391 (1930).
254. BERG, R.: *Nahrungs- und Genußmittel*. Dresden 1913.
255. KOCHMANN u. SEEL: Wirkung natürlich vorkommender Eisenverbindungen auf den Stoffwechsel. *Biochem. Z.* **198**, 362 (1928).
256. WADA: Einfluß der Fütterung von aktivem und inaktivem Eisenoxyd auf den Harnquotient C:N. *Biochem. Z.* **175**, 62 (1926).
257. REMESOW: Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Verfütterung aktiven Eisenoxyds. *Biochem. Z.* **186**, 64 (1927).

258. GOLDBLOOM: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des aktiven Eisenoxyds. Siderac auf den Stoffwechsel. *Z. exper. Med.* **59**, 514 (1928).
259. FRESSENIUS u. HARPUDE: Untersuchungen zur biologischen Wirkung des aktiven Eisenpräparates Siderac. *Klin. Wschr.* **1929**, 69.
260. STEIGER: Über die Wirkung verschiedener Formen des Eisens auf die Regeneration des Blutfarbstoffes. *Klin. Wschr.* **1928**, 1914.
261. GEIGER u. KROPF: Über den Einfluß der Ernährung auf die Blutzuckerregulation. II. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **147**, 272 (1930).
262. STRANSKY: Über den Einfluß von Mineralstoffen auf den Zuckerstoffwechsel. *Biochem. Z.* **221**, 74 (1930).
263. BLUM u. AUBEL: Über den Einfluß von Mineralsalzen auf den Kohlehydratstoffwechsel beim Diabetiker. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1301 (1927).
264. BLUM u. GRABAR: Störungen der Nierenfunktion infolge Kochsalzmangel. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 527 (1928).
265. MORACZEWSKI: Stoffwechselversuche bei Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **34**, 59 (1898).
266. SEMLER: Über Beeinflussung der diabetischen Hyperglykämie durch Kalium. *Klin. Wschr.* **1925**, 697.
267. LUBIENECKI: Über den Einfluß von Kalksalzen auf den Purinstoffwechsel der Säugtiere. *Arch. f. exper. Path.* **68**, 394 (1912).
268. STARKENSTEIN: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Purinhaushalts I. *Biochem. Z.* **106**, 139 (1920).
- 268a. STRANSKY: Beiträge zur Kenntnis des Mineralhaushalts. *Biochem. Z.* **143**, 438 (1923).
269. COOK: Die Beziehungen der Größe der Absorption des Antigens zur Produktion von Immunkörpern. *J. of Immunol.* **5**, 39 (1920).
270. SCHOLZ: Beeinflussung der Blutbakterizidie durch Mineralsalze. *Klin. Wschr.* **1931**, 1569.
271. TUNNIKLIFF: Verstärkung der Phagocytose durch Calciumgluconat. *J. inf. Dis.* **48**, 161 (1931).
272. PICO: *Ber. Physiol.* **38**, 606 (1927).
273. BELAK: Vegetatives Nervensystem und Immunität. *Z. exper. Med.* **52**, 572 (1926).
274. ARLOING u. Mitarbeiter: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Calciumchlorid auf Sensibilisierung und Shock. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 845 (1926).
275. COMBIESCO u. BRAUNER: Desensibilisierende Wirkung von Natrium bicarbonicum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 421 (1928).
276. PICO: a. a. O., 272.
277. LAUBER: Beeinflussung akuter Infektionen durch Mineralsalze. *Bruns' Beitr.* **151**, 140 (1930).
278. PERRIN u. CUÉNOT: Chemische Umsetzungen als Ursache für die entgiftende Wirkung einiger Salze. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 855 (1929); **103**, 609 (1930). — Anagotoxisches Vermögen der Mineralwässer. *Presse méd.* **1930**, 633.
279. COBORI (ASHER): Über den Einfluß des Mineralgehalts der Nahrung auf die Befähigung der Organe, Hormone und Glykogen zu bilden. *Biochem. Z.* **173**, 54 (1926).
280. CARRISON: Einfluß hoher Kalkmengen auf die Schilddrüse. *Indian J. med. Res.* **13**, 817 (1926).
281. ABELIN: Schilddrüse und Mineralstoffwechsel. *Biochem. Z.* **199**, 72 (1928).
- 281a. RÖSLER: Tierversuche mit Calcium und bestrahltem Ergosterin unter besonderer Berücksichtigung der Thyroxinempfindlichkeit. *Arch. f. exper. Path.* **155**, 114 (1930).
282. PARHON u. BRIESE: Histologische Untersuchungen über die Wirkung von Calcium und Kalium auf die endokrinen Drüsen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 795 (1925).
283. ZONDEK u. BERNHARDT: Über die Beeinflussung des Hypophysenhinterlappenextrakts. *Z. klin. Med.* **101**, 312 (1925).
284. ABELIN u. GOLDENER: Zur Frage der Bekämpfung der Insulinhypoglykämie. *Klin. Wschr.* **1925**, 1777, 2446.
285. KYLIN: Zur Frage der Adrenalinreaktion. *Klin. Wschr.* **1925**, 260.
286. NOYONS: Adrenalin und Kalk. *Arch. néerl. Physiol.* **9**, 283 (1924).
287. MCHARGUE: Verbindungen des Kupfers mit Substanzen, die das fettlösliche A-Vitamin enthalten. *Amer. J. Physiol.* **72**, 583 (1925).

- 287a. CHIDESTER u. Mitarbeiter: Einfluß von Arsen, Eisensulfat und Kupfersulfat auf Ratten mit Vitamin-A-freier Kost. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 141 (1928).
288. DELBET u. PALIOS: Wirkung des Magnesiumchlorids auf Meerschweinchen bei Skorbut. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1534 (1928). — Karenz und Magnesium. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 390 (1928).
289. PILZ: Studien über experimentellen Skorbut. J. of biol. Chem. **36**, 349 (1918).
290. GUGGENHEIMER u. FISHER: Die Wirkung des Jods auf Herz und Gefäßsystem. Z. exper. Med. **54**, 114 (1927); **58**, 196 (1927).
291. FREUND u. KÖNIG: Über die angebliche Gefäßerweiterung der Jodsalze in starker Verdünnung. Arch. f. exper. Path. **133**, 317 (1928).
292. VELDEN, v. D.: Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalz. Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 290 (1909).
293. KOPF: Über Hormone und Mineralwasserwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 725.
294. HARPUDEK: Beiträge zur Biochemie komplizierter Salzlösungen. Biochem. Z. **183**, 45 (1927).
295. KEYSSELTZ: Thermalwasserwirkung auf die Magenschleimhaut. Arch. Bäderkde **1928**, 223.
296. SIMO: Einfluß der Schallerbacher Akratothermen auf Wachstum von Tieren und Pflanzen. Z. physik. Ther. **33**, 163 (1927).
297. MOUGOT u. AUBERTOT: Mineralwässer und Oxydase. C. r. Soc. Biol. **35**, 818 (1926).
298. LOEPER, MOUGOT u. AUBERTOT: Zymosthenisches Vermögen der Mineralwässer gegen Urease. C. r. Soc. Biol. **95**, 169 (1926).
299. — — — Zymosthenisches Vermögen der Mineralwässer. Presse méd. **1927**, 241.
300. MOUGOT u. AUBERTOT: Wirkung von Mineralwässern auf das isolierte Herz von *Helix pomatia*. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 459 (1930).
301. BILLARD et MOUGOT: Mineralwässer als Lebensmedium. Presse méd. **1929**, 546.
302. PÉRIN et GUÉNOT: Anagotoxisches Vermögen der Mineralwässer. Presse méd. **1930**, 633.
303. BICKEL: Über den Einfluß peroraler Gaben von Emser Kränchen auf den Harnquotienten. Arch. Bäderkde **1928**, 605.
304. WATANABE: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Harnquotienten durch Säuren und Alkalien. Biochem. Z. **170**, 432 (1926).
305. BICKEL u. Mitarbeiter: Untersuchungen über den Einfluß von Trinkkuren mit dem eisenhaltigen Mineralwasser der Moritzquelle in Elster. Z. exper. Med. **54**, 87 (1927). — Experimentelle Untersuchungen über die Änderung des Stoffwechselwirkung des eisenhaltigen Mineralwassers der Moritzquelle beim Altern. Z. exper. Med. **55**, 303 (1927). — Über den Einfluß peroraler Gaben von Salzschlirfer Bonifaciusbrunnen auf den Harnquotienten. Arch. Bäderkde **1928**, 514.
306. KOCHMANN u. SEEL: Wirkung natürlich vorkommender Eisenverbindungen auf den Stoffwechsel. Biochem. Z. **198**, 362 (1928).
307. MAASE u. SALECKER: Veröff. Z.stelle Baln. **2**, H. 4 (1914).
308. ARNOLDI u. Mitarbeiter: Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Blutes nach dem Trinken von Salzlösungen beim Stoffwechsel-Gesunden und -Kranken. Klin. Wschr. **1922**, 2082. — Die Wirkung des Karlsbader Wassers und Salzes auf Zucker Kranke. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 250. — Weitere klinische Untersuchungen über die Wirkung glaubersalzhaltiger Mineralquellen bei Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. **1923**, 702. — Blutzucker und Blutkochsalzgehalt vor und nach dem Trinken alkalisch-sulfatischer Mineralquellen. Arch. Bäderkde **1927**, 714.
- 308a. ARNOLDI: Wirkung der Glaubersalzquellen im Licht moderner Forschung. Arch. Bäderkde **1930**, 750.
309. KAUFFMANN-COSLA u. Mitarbeiter: Über den Einfluß von Mineralwässern auf den Stoffwechsel. Biochem. Z. **184**, 19 (1927).
310. — — — Wirkung des Karlsbader Mineralwassers auf den Zuckerstoffwechsel. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1606 (1926).
311. GEIGER u. KROPP: a. a. O., 261.
312. — — — Über den Einfluß der Ernährung auf die Blutzuckerregulation. III. Mitt. Arch. f. exper. Path. **147**, 281 (1930).

313. KOTSCHNEFF: Die Wirkung des alkalischen Wassers Dolomit Narsan auf die Zucker- und Phosphorverteilung. *Z. exper. Med.* **69**, 193 (1929).
314. STRANSKY: a. a. O., 268a.
315. KEMAL: Beeinflussen kalkhaltige Kochsalzwässer den Harnsäurestoffwechsel? *Z. physik. Ther.* **24**, 494 (1920).
316. Eigene Beobachtungen am Wiesbadener Kochbrunnen.
317. SIMO: Untersuchungen über die Beeinflussung von Avitaminosen durch Schallerbacher Thermalwasser. *Z. physik. Ther.* **37**, 28 (1929).
318. Eigene Beobachtungen am Wiesbadener Kochbrunnen.
319. FERREYROLLES u. MOUGOT: Immunität, Anaphylaxie und Mineralwässer. Paris Imprimerie Joachim 1920.
320. PERRIN u. ABEL: Über die antianaphylaktische Wirkung eines Ca SO_4 enthaltenden Mineralwassers. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1627 (1927).
321. SERENI: Anaphylaxie und Mineralwässer. *Riv. Pat. sper.* **2**, 171 (1927).

I. Einleitung.

Die Balneotherapie umfaßt die Verwendung von Mineralwässern, Mooren und Schlammen zu Bädern und den Gebrauch von Mineralwässern zu Trinkkuren und zur Inhalation. Unter Mineralwässern versteht man natürliche Quellen, die sich durch Temperatur oder ihren Gehalt an gelösten Stoffen, häufig auch in beidem, vom gewöhnlichen Nutzwasser unterscheiden. Eine weitergehende physikalische oder chemische Kennzeichnung der Mineralwässer ist nicht möglich, ebenso wie eine pharmakologische Definition nur ganz allgemein dahin gehen kann, daß Mineralwässer beim Kranken, eventuell auch beim Gesunden andere Reaktionen veranlassen als Nutzwässer in gleicher Verwendung. Moore sind unlösliche Mineralprodukte, gemischt mit unlöslichen und löslichen, pflanzlichen und tierischen Verwesungs- und Fäulnisprodukten und löslichen Mineralsalzen. Schlämme sind im wesentlichen unlösliche und lösliche Mineralprodukte. Moore und Schlämme können ungezwungen als Unterabteilung der Mineralbäder abgehandelt werden.

Die Beurteilung der Mineralwässer hat zu erfolgen auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften und deren pharmakologischer Gesamtwirkung. Die ersten sind uns ausreichend bekannt, über die letztere beginnen wir uns zu unterrichten. Die Mineralwässer sind verdünnte, oft gashaltige Salzlösungen, ganz verschiedener, meist sehr komplizierter Zusammensetzung. Durch Verfeinerung der analytischen Methoden, in den letzten Jahren durch Heranziehung der Spektralanalyse, wurden neben den grob faßbaren Bestandteilen zahlreiche Elemente in minimalen Mengen festgestellt. Von der physiologischen und pharmakologischen Bedeutung der in den Mineralwässern quantitativ im Vordergrund stehenden Alkali- und Erdalkalikationen und der Anionen Cl' , HCO_3' , SO_4'' und HPO_4'' können wir uns ein Bild machen, ebenso von der Wirkung des Eisens und der arsenigen Säure. Sehr wenig lehrt uns dagegen Physiologie und Pharmakologie von den übrigen Schwermetallen, von den Sulfiden und Polysulfiden, der Kieselsäure, Borsäure usw. Darüber hinaus können die Eigenschaften einer kombinierten Salzlösung nicht einfach additiv nach den Effekten der Einzelbestandteile betrachtet werden. Endlich stehen der experimentellen Aufklärung der Mineralwasserwirkung deren Anwendungsformen hinderlich entgegen, bei der Trinkkur, weil es sich um lang dauernde

Zufuhr verhältnismäßig geringer Salzmengen handelt, bei den Bädern, weil die Einwirkung den Körper nur indirekt trifft, über die Haut, deren Eigenfunktionen nur schlecht faßbar sind.

Die experimentelle Balneologie befindet sich also ungewöhnlichen Schwierigkeiten gegenüber, und es ist nicht wunderlich, daß ihre Ergebnisse vielfach nicht befriedigend sind. In einer Zeit, in der Physiologie und Pharmakologie mit verhältnismäßig einfachen Methoden zahlreiche wichtige neue Ergebnisse erzielte, mußte der Arzt der Balneologie gegenüber skeptisch werden. Man erklärte die Balneotherapie überhaupt für wirkungslos oder schob — etwas wohlwollender — etwaige Einwirkungen auf psychische Einflüsse des Kurmilieus. Aus der gleichen Einstellung heraus bezog sich der Badearzt selbst auf den Brunnengeist oder sonstige Unbekannte. Erst in jüngster Zeit setzt das Bestreben ein, die Balneologie nicht zu verwerfen, weil sie keine akuten und nur wenige in der Stoffwechselbilanz nachweisbaren Resultate erzielt, sondern sie mit ihren Möglichkeiten angepaßten Methoden zu prüfen. Daß eine derartige objektiv gegebene und genommene Chance unter Umständen auch bei scheinbar ganz phantastischen Angaben eine verständliche Lösung bringen kann, zeigt sich an der Beobachtung in manchen Bädern, daß empfindliche Menschen durch den Aufenthalt in der Umgebung der Quelle allein ähnliche Reaktionen bekommen, wie durch die Badekur. Durch DESSAUER, HAPPEL und STRASBURGER (1) ist die klinische Bedeutung negativer Luftionen bestimmter Größenordnung erkannt worden. LINKE (2) hat an den Gasteiner Wasserfällen eine starke Ionisation der Luft, anscheinend mit Überwiegen negativ geladener Partikel auch von geeigneter Dimension nachgewiesen.

Die überwiegende Mehrzahl ähnlicher unsicherer Beobachtungen dürfte fehlgehen oder auf Wunschvorstellungen beruhen. Im folgenden betrachten wir die Mineralwässer als wäßrige Lösungen zahlreicher Salze von regelrechtem physikalischem und chemischem Verhalten. Damit wird sicher der wesentliche Inhalt der Mineralwässer und ein Gebiet abgegrenzt, das der experimentellen Untersuchung zugänglich ist. Es soll nicht als unbedingt unmöglich bezeichnet werden, daß sich Salze juveniler, d. h. aus dem Magma des Erdinnern stammender, nicht durch Auflösung oberflächlicher Schichten mineralisierter Quellen in einem besonderen, labilen Zustand befinden könnten (Komplexbildung, Assoziation mit besonderem Energieinhalt), ein Zustand, der an der Oberfläche rasch in den von uns sonst beobachteten übergeht, aber es ist bis jetzt keine Notwendigkeit für eine derartige Annahme vorhanden. BAUDISCH (3, 3a) und Mitarbeiter haben dem Eisen in den Mineralwässern einen komplexen Lösungszustand mit besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften zugeschrieben. BAUDISCH hat in einer Reihe von Arbeiten die von ihm festgestellte, magnetische Aktivität des Eisens in den Mineralwässern, die Fähigkeit Wasserstoffsperoxyd nach Art einer Katalase zu spalten, Peroxydase-Reaktionen mit Guajac, Benzidin, Phenolphthalein bei verschiedenen p_H zu geben, Oxydase-ähnliche Wirkungen, z. B. mit Brenzcatechin-o-carbonsäure zu äußern, das Wachstum einiger Bakterien zu steigern und den Verlust dieser Eigenschaften bei der Belichtung oder bei Luftzutritt als Beweis für einen labilen, besonders strukturierten Ferrikkomplex in den Mineralwässern betrachtet. Die von BAUDISCH und seinen Mitarbeitern erhobenen Befunde konnten an sich größtenteils bestätigt werden, bezüglich des Bakterienwachstums gelang PETOW (4) und Mitarbeitern

die Reproduktion allerdings nicht. FRESSENIUS (5) und Mitarbeiter zeigten aber, daß für sämtliche bekannten katalytischen Reaktionen der Mineralwässer die Annahme eines aktiven Ferrikomplexes überflüssig ist. Sie sind erklärlich teils durch gleichzeitige Anwesenheit mehrerer Schwermetalle als Oxydulbicarbonate, die bei verschiedenen p_H katalytische Effekte hervorrufen, teils durch das allmähliche Entstehen wirksamer ionisierter Oxyde aus den Oxydulen bei Luftzutritt und sind jedenfalls unter geeigneten Bedingungen mit einfachen Schwermetallsalzlösungen reproduzierbar. Praktisch handelt es sich um Ferro-, Mangan- und eventuell Cupro-Ionen, die als Bicarbonate bei Gegenwart von freier CO_2 gelöst sind. Das Ferroion gibt die Wasserstoffsuperoxydspaltung, Guajac-, Benzidin- und Phenolphthaleinreaktion bei schwach saurer Reaktion, Mangansalze wirken in gleicher Art bei schwach alkalischer Reaktion, Ferriionen verursachen die Brenzcatechin-o-carbonsäurereaktion. Ein Teil dieser katalytischen Reaktionen wurde auch von SIMON und KÖTSCHAU (6) und von GAISSER (7) nachgeprüft, die zu den gleichen Ergebnissen wie FRESSENIUS kamen. Beim Zutritt von Luft fallen die Schwermetalle rasch (Eisen) oder langsam (Mangan) als Oxydcarbonate aus, indem Kohlensäure entweicht und das p_H sich ins Alkalische verschiebt. Dadurch kommt ein bestimmter Gang in der katalytischen Aktivität zustande, bis endlich die Nulllinie erreicht ist. Einen Einfluß des Lichts bei sorgfältigem Luftabschluß konnte FRESSENIUS und Mitarbeiter nicht nachweisen, SIMON und KÖTSCHAU glauben, daß der Ausfall des wirksamen Eisens bei Luftzutritt durch Licht beschleunigt wird. In der letzten Zeit hat BAUR (8) geglaubt am Baden-Badener Thermalwasser den Beweis eines besonderen Energieinhalts oder -zustandes zu finden. Er untersuchte mit dem Interferometer und stellte am frischen Wasser periodische Veränderungen in der Lichtbrechung ohne entsprechende Schwankungen der chemischen Zusammensetzung fest, die sich beim Stehen des Wassers in mehreren Tagen allmählich zurückbildeten. Gleichlaufend waren Fluoreszenzerscheinungen im ultravioletten Licht wahrnehmbar. Die ultramikroskopische Betrachtung ergab keine Abweichungen vom normalen Bild. Die interferometrischen Ausschläge traten scheinbar in einem gewissen Zusammenhang mit Erdbeben auf. Eine Deutung dieser Befunde, die der Nachprüfung unbedingt wert sind, ist zur Zeit in keiner Weise möglich, ebensowenig besteht jetzt ein Weg, derartige Beobachtungen für die Erklärung der Mineralquellenwirkung zu verwerten.

Die Einteilung der Mineralquellen erfolgt noch nach rein chemischen Gesichtspunkten und entspricht häufig nicht dem pharmakologischen und klinischen Bedürfnis. Doch ist von dieser Seite her eine Quellensystematik mangels genügender Unterlagen unmöglich. Daher werden nur die nötigsten Angaben gegebenen Ortes erfolgen, im ganzen spielt die Einteilung der Mineralwässer in einzelne Typen bei einer Betrachtung der Grundlagen der Balneotherapie noch keine maßgebende Rolle, da uns die nötigen Einzelkenntnisse vielfach fehlen. Entsprechend der Verwendung der Mineralwässer zur Bäderbehandlung und zu Brunnenkuren wird der Stoff im folgenden vielmehr in dieser Reihenfolge abgehandelt. Die Grundlagen und Wirkungen der Inhalation werden nicht erörtert, weil sie mehr spezialistisches als allgemeines Interesse haben und auch entsprechender Beurteilung durch den Spezialisten bedürfen.

II. Bäderlehre.

1. Thermische Wirkungen.

Jedes Bad wirkt durch 3 Faktoren: thermische, mechanische und chemische Einflüsse. Die thermischen und mechanischen Einwirkungen sind in den Mineralbädern die gleichen wie im Nutzwasserbad. Ihr Anteil ist aber auch für die Mineralbäder wesentlich und ihre Kenntnis notwendig, schon um zu unterscheiden, was spezifisch nur durch das Mineralbad erreichbar und was unspezifisch, Folge des Bades im bestimmt temperierten Wasser ist. Die Temperatur der menschlichen Haut beträgt bei einer Lufttemperatur von 20—25° C etwa 34° C (9, 9 a). Außentemperaturen, die mit dieser Hautwärme im Gleichgewicht stehen, sind indifferent, höhere reizen die Wärme-, tiefere die Kältenerven der Haut. Die Indifferenztemperatur hängt vom Wärmeleitungsvermögen des Außenmediums, der Wärmekapazität desselben und der Konvektion ab, Faktoren, die neben der absoluten Temperaturdifferenz zwischen Haut und Außenmedium die Stärke der Temperaturempfindung ebenso beeinflussen wie der von der Durchblutung abhängige Grad der Wärmeleitung und Strahlung an der Haut selbst. Die Intensität des Temperaturreizes wird nämlich außer von der Größe der Temperaturdifferenz von der Schnelligkeit seines Eintritts bedingt, es kommt nicht nur auf das absolute, sondern auch das relative Temperaturgefälle an. Auch ist der Temperaturreiz um so stärker, je größer die betroffene Hautfläche und die Einwirkungsdauer ist. Wasser leitet Wärme etwa 28fach besser und hat eine mehr als 4fach höhere Wärmekapazität als Luft. Wasser- und Lufttemperatur werden daher von der menschlichen Haut ganz verschieden empfunden. Luft ist bei 18—20° C oder etwas mehr indifferent, Wasser bei 34—36° C. In diesem Bereich schwankt der Indifferenzpunkt individuell je nach der Wärmeleitung der Haut, d. h. nach ihrer Durchblutung und deren Regulation.

a) **Kälte.** *Kühle Bäder unter 34° C* reizen die Kältenerven der Haut und führen zu einer Zusammenziehung aller contractilen Hautgebilde: Capillaren, Haarbalgmuskeln und anderer in der Haut liegender Muskulatur. Die Haut wird infolgedessen blutarm, blaß, schlaff und welk und zeigt die Erscheinungen der Gänsehautbildung. Diese Veränderungen breiten sich vom Ort der unmittelbaren Kälteeinwirkung bei genügender Intensität reflektorisch über den ganzen Körper aus (konsensuelle Reaktion). Bei anhaltender Kälteapplikation rötet sich die Haut allmählich wieder und wird bei intensiven Kältereizen blaurot. Die capillarmikroskopische Untersuchung (10) zeigt bei Bädern von 27° C voll körnige Füllung der Haargefäße, die Strömung ist wechselnd mit kurz dauernden Pausen. Bei 20° C ist die Füllung voll körnig mit einzelnen Unterbrechungen, die Strömung wechselnd mit Neigung zur Verlangsamung, bei 10° C die Füllung voll körnig bis unterbrochen körnig, die Strömung verlangsamt. Die tieferen Arterien der Haut werden anscheinend in ähnlicher Weise betroffen wie die Haargefäße. Auch die Venen kontrahieren sich vorübergehend, mindestens, wo sie dem direkten Kälteeinfluß ausgesetzt sind. Hört der Kältereiz auf, ohne daß eine Schädigung der Haut stattgefunden hat, so tritt nach $\frac{1}{2}$ —3 Minuten unter gleichzeitigem Wärmegefühl eine helle Rötung der Haut auf, in der Hydrologie als „Reaktion“ bezeichnet und bedingt durch eine aktive Erweiterung der Capillaren. Sie wird von MATTHES (11) als Reaktion auf Zirkulationsmangel

gedeutet und in Parallele zur Hyperämie nach ESMARCScher Blutleere gesetzt. Wie weit dabei auch die Erwärmung [nach MARTIN (12)] und ein zeitliches Aufeinander überwiegender Vasoconstrictoren- und Dilatatoreneffekte eine Rolle spielt [STRASBURGER (13)], läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Das Capillarmikroskop (10) zeigt während der Reaktion in den Haargefäßen voll körnige Füllung und schnelle Strömung. Offenbar erweitern sich auch Arteriolen und Arterienplexus der Haut wieder, allerdings verspätet gegenüber den Capillaren. Die konsensuelle Reaktion der vom Kältereiz nicht direkt betroffenen Oberfläche ist stets abgeschwächt. Die Reaktion nach Kälteeinwirkung breitet sich nicht reflektorisch aus. Die durch Kälte aus der Haut verdrängte Blutmenge strömt dem Splanchnicusgebiet zu, umgekehrt fließt während der Reaktion Blut aus dem Bereich der Baucheingeweide in die Haut, wobei aber keineswegs alle Bauchorgane sich der Haut entgegengesetzt verhalten, z. B. nicht Niere (14), Milz (15). Hämoglobingehalt, die zelligen Bestandteile, Eiweißgehalt, spezifisches Gewicht und Trockenrückstand des peripheren Blutes (16), seine Viscosität (17) erhöhen sich vorübergehend. Die Ch des Blutes und die alveolare CO_2 -Spannung steigen, die Alkalireserve bleibt unverändert (18, 19). Der Calciumgehalt des Serums vermindert sich (20). Die SG wird nicht regelmäßig verändert (17). Der Blutzucker steigt für 1—2 Stunden nach einem kalten Bade an (21). Die Vermehrung der Formbestandteile im peripheren Blute beruht natürlich nicht auf einer echten Zunahme, sondern auf einer Verteilungsveränderung. Der Blutdruck steigt (22, 22 a) bei der Berührung mit dem Bad an, fällt nach dem Einstieg wieder etwas ab und erhöht sich dann für die ganze Verweildauer. Der Capillardruck sinkt (23). Nach einem kühlen Bade ist der Blutdruck öfter einige Zeit niedriger als vorher. Die Pulsfrequenz sinkt, die Herzgröße (24) soll nach orthodiagraphischen Untersuchungen zunehmen, auch im EKG wurden einige Veränderungen gesehen. Über das Schlagvolum gehen die Befunde auseinander. Die Atmung sistiert im kalten Bade zunächst (Kälteschreck), nach einigen vertieften und beschleunigten Respirationen bleibt sie dann meist wenig verlangsamt, öfter auch vertieft, doch ist die Atmungsgröße nicht wesentlich verändert (25). Die Lymphgefäße werden auch im Körperinnern verengt, teilweise im Zusammenhang damit ist die Resorption aus der Subcutis wie aus den serösen Höhlen verzögert (26—28). Kälte besitzt eine ziemlich erhebliche Tiefenwirkung, so daß von der Haut aus die Temperatur des Bauchfells und Brustfells um mehrere Grade gesenkt werden kann (29—31). Die Harnmenge vermehrt sich unter Absinken des spezifischen Gewichtes, es können sich vorübergehende Albuminurien einstellen. Die Sekretion des Magens und der übrigen Verdauungsorgane wird nicht eindeutig beeinflusst. Die Perspiratio insensibilis erhöht sich durch ein kühles Bad gegenüber dem indifferenten, wahrscheinlich indem durch die Atmung gesteigerte Wasserverluste zustande kommen (32). Die Kohlensäureabgabe der Haut sinkt. Die Einwirkung kalter Bäder auf die Muskulatur ist gering. Die Leistungsfähigkeit der Extremitätenmuskulatur soll steigen. Der Tonus des Magens und Darms kann sich erhöhen, die Verweildauer im Magen verlängert sich. Die Quaddelbildung nach intracutaner Injektion von Adrenalin wird durch kühle Bäder schon von 5 Minuten Dauer herabgesetzt, und zwar auch an Stellen, die der Kälte nicht direkt ausgesetzt sind. Da auch die subcutane Applikation von Adrenalin die Quaddelbildung vermindert, wird den kühlen Bädern ein allgemein sympathiko-

mimetischer Einfluß zugeschrieben (33). Die Körperwärme bleibt im kühlen Bad selbst unverändert oder steigt sogar um einige Zehntelgrade (18), sinkt nach demselben (primäre Nachwirkung) um 0,2 bis höchstens 2° C ab und erhebt sich nach verschieden langer Zeit etwas über das Ausgangsniveau (sekundäre Nachwirkung [34—36]). Eine Abkühlung des Körpers während des kalten Bades wird durch die physikalische Regulation — Kontraktion der Hautgefäße, verminderte Blut- und Wärmezufuhr zur Haut, verminderte Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung von der Haut — und durch vermehrte Wärmebildung mittels erhöhter Muskeltätigkeit verhindert. Durch die letztere wird der Gesamtumsatz erhöht — bis um 100% —, wobei der respiratorische Quotient auf etwa 1 steigt, so daß also die Mehrverbrennung auf Kosten der Kohlehydrate geht (37). Während der primären Nachwirkung ist der Stoffumsatz wenig vermindert und steigt mit dem Eintritt der sekundären Nachwirkung durch Muskelaktion wieder an. Wenn auch die Beeinflussungen des Krafthaushalts durch kühle Bäder nicht unerheblich sind, so ist ihre Dauer im allgemeinen doch zu kurz, um für den gesamten Umsatz Bedeutung zu erlangen.

b) Wärme. *Bäder von mehr als 36° C Wärme* rufen in vielem, aber nicht durchweg umgekehrte Folgen hervor als Kaltanwendungen. Die Haut wird hellrot, saft- und blutreich, Capillaren und Arterien erweitern sich. Capillarmikroskopisch (10) zeigen sich die Haargefäße von leicht körniger bis homogener Füllung bei schneller Strömung. Angeschnittene Arteriolen spritzen. Staut man einen Arm und bringt ihn in ein warmes Bad, so wird er cyanotisch. Nach Entfernung aus dem Bade und Absetzen der Stauung wird die Haut hellrot, die Hyperämie ist intensiver und hält länger an als ohne Bad. Möglicherweise bilden sich unter dem Wärmereiz ebenso wie bei chemischen und mechanischen Reizen gefäßerweiternde Substanzen in der Haut, die sich infolge der Stauung anhäufen (38). Intensiv heiße Bäder führen zur Kontraktion der Hautmuskeln, Blässe und Gänsehautbildung. Der Blutzustrom zur Haut bei Wärmeanwendung erfolgt aus den Gefäßen der Baueingeweide. Die morphologische und chemische Zusammensetzung des Blutes wird nicht eindeutig verändert. Viscosität und Eiweißgehalt nehmen meist ab, die SG zeigt unregelmäßige Schwankungen (17). Der opsonische Index des Blutes erhöht sich. Der Blutzucker sinkt für 2 bis 3 Stunden (21). Der CO₂-Gehalt im Blute nimmt ab, die Sauerstoffspannung zu, so daß sich der Gasgehalt des venösen Blutes dem des arteriellen nähert (39). Nach kurzer anfänglicher Steigerung sinkt der Blutdruck (22) unter das Ausgangsniveau, die Pulsfrequenz nimmt zu, die Herzfigur (24) soll sich manchmal nach orthodiagraphischer Untersuchung verkleinern. Die Atmung weist keine erheblichen Abweichungen von der Norm auf. Beträchtlich vermehrt ist die Lymphzirkulation und die Resorption aus dem subcutanen Gewebe und den Leibeshöhlen beschleunigt (26—28, 40). In die Körpertiefe dringt die Wärme verhältnismäßig schlecht ein, so daß 3—4 cm unter der Oberfläche Erwärmungen um einige Zehntelgrade sehr schwer zu erreichen sind (29—31, 41). Die Harnmenge nimmt ab, ebenso die Menge des Magensaftes, ohne daß die Pepsin- und HCl-Absonderung beeinflusst wird. Perspiratio insensibilis und CO₂-Abgabe der Haut erhöhen sich (32). Die Leistung der Muskulatur vermindert sich, plethysmographisch wurde unter Wärmeeinfluß eine Umkehr der normalen Gefäßreaktion nach Arbeit gefunden (42). An Magen und Darm kann manchmal eine Bewegungssteigerung auftreten. Intracutanquaddeln von Adrenalin werden

durch kurz dauernde, warme Bäder verstärkt. Da hierin eine Parallele zur Wirkung des Pilocarpins besteht, kann man den warmen Bädern einen vagotonisierenden Einfluß zumessen (33). Nicht recht geklärt ist der sicher vorhandene schmerzlindernde Einfluß der Wärme, speziell des warmen Bades. GOLDSCHIEDER (42 a) nimmt an, daß die Reizung der Wärmenerven die Erregbarkeit der Schmerznerven hemmt. BORNSTEIN und BUDELMANN (43) fanden die Chronaxie der sensiblen Hautnerven und der motorischen Nerven unter der Haut liegender Muskeln im warmen Bad verlängert. Möglicherweise hängt die schmerzlindernde Wirkung der Wärme mit diesem Bahnungsverlust der Nervenleitung zusammen. Die Wärme des Gesamtkörpers kann durch heiße Bäder leicht und eventuell nicht unbeträchtlich erhöht werden, wobei Wasserwärmen bis 38° C überschritten, bis 40° C bei halbstündiger Badedauer nicht erreicht werden (44). Die Temperaturerhöhung überdauert das Bad etwa 2 Stunden. Gegen die Wärmeeinwirkung ist der Gesamtorganismus auf die physikalische Regulation beschränkt, vermehrte Wärmeabgabe von der besser durchbluteten Haut und Schweißbildung. Da im Bad Wärmeentzug durch Schweißverdunstung nur von dem kleinen Teil der unbenetzten Körperoberfläche möglich ist, kommt es verhältnismäßig leicht zur Wärmestauung und Temperatursteigerung. Die Temperaturerhöhung geht mit einer Steigerung des Gesamtstoffwechsels einher (37), in gleichem Sinne wirkt die lebhafte Schweißdrüsentätigkeit. Die Stoffwechselerhöhung im warmen Bad ist größer als bei anderen Wärmeanwendungen, was vielleicht mit chemischen Reizwirkungen des Wassers zusammenhängen könnte (45). Auch der Eiweißumsatz erhöht sich bei starken Erhitzungen. Schweißabsonderung findet auch von der unter Wasser befindlichen Haut aus statt (46). Die gesamten Wasserverluste während und nach einem heißen Bade können bis zu 3 kg betragen. Mit dem Schweiß werden Salze und Stoffwechselschlacken in wechselnden Mengen eliminiert, 0,3—1% NaCl, 0,1—0,15% Harnstoff, 2—4 mg-% Harnsäure, ohne daß dem für die Bilanz dieser Stoffe eine große Bedeutung zukäme. Auch die Blutzusammensetzung kann sich durch starke Schweißabgabe verändern: Verminderung der Alkalireserve, Erhöhung der Blutmilchsäure und des Blutzuckers, Kaliumabnahme und Calciumvermehrung (47).

2. Mechanische Wirkungen.

Die *mechanischen Wirkungen* des Bades bestehen aus *Auftrieb* und *hydrostatischem Druck*. Der Auftrieb verursacht einen Schwereverlust der im Wasser befindlichen Körperteile im Gewicht des verdrängten Wassers. Rechnet man für Rumpf und Extremitäten mit einem spezifischen Gewicht von 1015—1020 und einem Gewicht von 60 kg, so bleibt außer dem Kopf mit etwa 4 kg eine Last von etwa 1 kg. Die Belastung des Bewegungsapparates ist also im Bade sehr gering, und die Beweglichkeit auch da, wo Muskellähmungen, Veränderungen an den Gelenkweichteilen oder schmerzhaft Affektionen vorhanden sind, erhöht. In Mineralbädern mit erheblichem Salzgehalt und in Moorbädern mit einem spezifischen Gewicht nennenswert über 1000 ist die Wirkung des Auftriebs natürlich entsprechend größer. Demgegenüber spielt der hydrostatische Druck von 40—50 cm Wasser und der Reibungswiderstand für die Beweglichkeit der Extremitäten in Nutzwasser- und Mineralbädern keine erhebliche Rolle. Der *Reibungswiderstand* kommt nur in Moorbädern, da allerdings sehr

wesentlich zur Geltung. Der hydrostatische Druck äußert sich fast ausschließlich an den nicht durch Knochen geschützten Baueingeweiden und an den Venen. Die Brusteingeweide sind dem direkten Druck des Wassers durch den knöchernen Thorax entzogen. Das Zwerchfell rückt nach oben. Sein inspiratorischer Abstieg ist gehemmt. Die Expiration wird erleichtert, die Inspiration erschwert, der costale Atemtyp wandelt sich in den abdominalen um. Die Inspiration leidet in gewissem Maß auch durch Behinderung der Bewegungen des Brustkorbs selbst. Die peripheren Venen werden gegen das Herz hin ausgepreßt — der Venendruck am Fußrücken beträgt 8—10 cm Wasser —, das Schlagvolum erhöht sich dementsprechend, gleichzeitig wächst in der Peripherie infolge der stärkeren Belastung der Widerstand. Die Herzarbeit vermehrt sich dadurch. STIGLER (48, 49) bezieht die primäre, von der Temperatur unabhängige Blutdrucksteigerung beim Einstieg ins Bad auf die hydrostatischen Wirkungen des Wassers.

Die thermischen und mechanischen Eigenschaften der Nutzwasser- und Mineralbäder sind im ganzen die gleichen. Auf die nicht sehr wesentlichen Unterschiede im Auftrieb ist schon hingewiesen. Differenzen in der Wärmekapazität und Leitung sind zwar öfter angenommen, aber nicht nachgewiesen worden. Dagegen kommen den *Moorbädern besondere thermische und mechanische Eigenschaften* zu, von denen die letzten schon gestreift, die ersten noch kurz zu erwähnen sind. Mooraufschwemmungen besitzen ein geringeres Leitungsvermögen und eine geringere Wärmekonvektion als Wasser, die spezifische Wärme ist groß, natürlich kleiner als die des Wassers. Die Wärmeabgabe des Moors ist im ganzen verhältnismäßig gering. Der Indifferenzpunkt liegt um 2—3° C höher als im Wasserbad. Die Zähigkeit des Moors hemmt Bewegungen des Körpers und bremst die Fortpflanzung der Bewegung, die Durchmischung des Moors (50). Im heißen Moorbad nimmt der Körper nur aus den ihm unmittelbar anliegenden Schichten Wärme auf. Es sind Wärmestauungen ohne erhebliche Reizung der Wärmerven möglich. Ob daneben noch besondere Wärmeerscheinungen durch Freisetzung von Wärme als Folge chemischer oder physikalisch-chemischer Prozesse (Quellung, Adsorption) im Bade auftreten, ist noch zweifelhaft (51, 52).

3. Spezielle Wirkungen der Mineralbäder.

Daß *Mineralbäder* über die thermischen und mechanischen Einflüsse hinausgehende Wirkungen haben, ist ebensooft behauptet wie in Zweifel gesetzt worden. Behauptungen wie Zweifel sind öfter mehr stimmungsmäßig als begründet. Es kann nicht Aufgabe dieser Abhandlung sein, Literatur solcher Art zu berücksichtigen, sondern sie beschränkt sich auf Angaben, die experimentell oder klinisch ausreichend belegt erscheinen, mindestens aber eine Stellungnahme erforderlich und möglich machen. Das Vorgehen wird so sein, daß zunächst Wirkungen der Mineralbäder von wahrscheinlich allgemeiner Gültigkeit betrachtet werden, dann die speziellen Einflüsse bestimmter Mineralbädertypen, nämlich der CO₂-, Schwefel- und Moorbäder, und endlich der Versuch gemacht wird, eine experimentell gesicherte, theoretische Basis zu finden. Auf eine Abtrennung rein thermischer Einflüsse, die nicht immer leicht ist, wird besonders zu achten sein.

a) **Wirkungen mit scheinbar allgemeiner Gültigkeit.** Mineralbäder scheinen eine stärkere und länger anhaltende Hyperämie der Haut hervorzurufen als

gleichwarme Nutzwasserbäder. Sichergestellt ist ein solcher Einfluß für Kochsalzbäder mit einem Salzgehalt von einigen Prozenten, die nicht selten auch urticarielle und prurigoähnliche Erscheinungen veranlassen. Capillarmikroskopisch (53) sind keine sicheren Unterschiede gegenüber reiner Wärmeeinwirkung zu finden. Entzündliche Hautblasen, durch Cantharidenpflaster erzeugt, weisen nach einer Serie von Mineralbädern eine relative Vermehrung der rundzelligen Elemente und nicht selten des Calciumgehaltes im Exsudat auf. Nutzwasserbäder üben diesen Einfluß nur in geringem Maße aus (54). Auf die Zirkulation werden sichergestellte Sonderwirkungen nicht vollbracht. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der morphologischen, chemischen und physikalisch-chemischen Zusammensetzung des Blutes nach Mineral- und Moorbädern. Die morphologischen Veränderungen scheinen nicht regelmäßig und nicht sehr stark zu sein, hängen wohl maßgebend auch vom Zustand des Organismus ab. Es sind Vermehrungen und Verminderungen der polymorphkernigen Zellen nach einzelnen Badeprozeduren wie im Laufe einer Kur beschrieben. Meist dürfte das Einzelbad eine vorübergehende Vermehrung der neutrophilen Zellen mit Linksverschiebung hervorrufen, nach einer Bäderserie sich eine Lymphocytose einstellen. Die vitalgranulierten Erythrocyten können sich vermehren (55—60). Auch die SG wird nicht regelmäßig verändert (61—63). Teils werden Erhöhungen durch das Einzelbad wie durch eine Bäderserie angegeben, teils auch Verminderungen pathologisch beschleunigter Reaktionen. Hier dürfte die Auswahl der Fälle für das Ergebnis ganz besonders wichtig sein. Der Komplementgehalt des Blutserums erhöht sich bei Gesunden und Arthritikern durch eine Serie von 15—20 Mineralbädern. Auch indifferent temperierte Mineralbäder haben diese Wirkung, welche indifferente Süßwasserbäder nur andeutungsweise erkennen lassen (64). Der Gehalt an tryptischem Ferment im Serum soll sich durch Mineralbäder erhöhen (65), während der Katalaseindex des Blutes sich nicht verändert (66). Die Viscosität des Blutes bleibt unverändert oder nimmt ein wenig ab, verhält sich jedenfalls nicht wesentlich anders als im warmen Süßwasserbad (67). Das gleiche gilt vom Eiweißgehalt, vom Gesamtstickstoff-, Reststickstoff-, Harnstoff- und Harnsäuregehalt des Blutes, sowohl nach dem Einzelbad wie unter dem Einfluß von Bäderserien (68—71). Der Blutzucker zeigt ebenfalls kein Sonderverhalten, wenn auch in warmen, CO₂-haltigen Mineralbädern die Senkung tiefer sein mag als in Nutzwasserbädern (72). Ähnlich steht es um den CO₂- und O₂-Gehalt des Blutes und die Alkalireserve, auch hier sind die Ausschläge mit Mineralwasser in gleicher Richtung, vielleicht etwas intensiver als mit Süßwasser (73, 73 a, b). Der Gehalt des Blutes an Neutralfett und Phosphatiden soll sich nach einigen Mineralbädern vermindern, die Cholesterinmenge und die Menge der Cholesterinester vermehren (74). Die Resultate sind mit der BANGSchen Mikromethode zur Lipoidbestimmung im Blute gewonnen, die auch in sehr geübten Händen keinen Anspruch auf gute Zuverlässigkeit machen darf. Viel untersucht wurde der Elektrolytgehalt des Blutes, namentlich der Kalium- und Calciumspiegel. Die Ergebnisse sind zum Teil sehr hoch bewertet worden. Es wird angegeben, daß das einzelne Mineralbad zwar keine eindeutigen Wirkungen auf den Kalium- und Calciumgehalt des Serums ausübt, dagegen nach 4—8 Bädern eine Verminderung der Calciumwerte und Erhöhung der Kaliumwerte eintritt. Diese Veränderungen sollen sich im weiteren Verlauf der Badekur wieder ausgleichen (75—78). Die angegebenen Ausschläge sind zum

Teil nicht groß, auch werden nach Süßwasserbädern Senkungen des Blutkalkspiegels berichtet (77). Vor allem aber veranlassen einzelne der angegebenen Werte zur Skepsis gegenüber der Brauchbarkeit der Resultate im ganzen, so wenn normale Kaliumzahlen von 6,2—12,2 mg⁰/₀ mitgeteilt sind, die sich bis 16,9 mg⁰/₀ erheben oder normale Calciumzahlen bis zu 24 mg⁰/₀. Ähnliche Bedenken stehen gegen eine Verwertung der Ausschläge im Cl-Gehalt des Bluteserums, die nach einigen Bädern eintreten sollen, sich am Ende der Kur wieder beheben und bei torpiden Krankheitsfällen vermißt wurden. Auf NaCl umgerechnet handelt es sich um einen Abfall, z. B. von 680 mg⁰/₀ auf 337 und Wiederanstieg auf 554 oder von 625 mg⁰/₀ auf 318 und zurück auf 599 (79, 80). Es ist nicht verständlich, wie derartige Schwankungen des Chloridspiegels selbst beim Eintreten aller Kompensationsmaßnahmen des Körpers ohne schwere Störung des osmotischen Gleichgewichts möglich sein sollen. In der Tat wurden von anderer Seite (81, 82) sowohl nach dem Einzelbad wie während einer Bäderserie nur geringe Schwankungen des Calciumgehalts um etwa 1 mg⁰/₀ nach oben und unten, nach dem Einzelbad geringe Senkungen des Kaliumspiegels, inkonstante Veränderungen des Cl-Gehalts nach oben oder unten festgestellt. Es muß danach abgelehnt werden, aus den Untersuchungen über den Mineralgehalt des Blutes Schlußfolgerungen über die Bäderwirkung zu ziehen. Die Vitalkapazität erfährt in etwa 60—70⁰/₀ der Fälle nach Mineralbädern eine Zunahme um 100—200 ccm (83). Am Magen-Darmkanal sind nennenswerte spezifische Einflüsse nicht festgestellt. Interessant, aber nicht gegen einfache Wärmewirkung verglichen, ist die Beobachtung, daß die Leukocytenauswanderung in die Mundhöhle durch Mineralbäder, besonders deutlich aber durch Schlamm-bäder, für kurze Zeit verstärkt wird (84). Die Diurese wird durch Mineralbäder mit einem Salzgehalt bis zu 3⁰/₀ vermehrt, wobei die Cl-Ausscheidung steigt, die Elimination von N sinkt. 6⁰/₀ige Salzbäder hemmen die Wasserausscheidung, steigern dabei die Ausfuhr von N, Ca und Phosphat, während sehr konzentrierte Solbäder mit der Wasserausscheidung diejenige von N, Cl und Phosphat vermindern, aber Ca und Harnsäureelimination erhöhen sollen (85). Die gesamte Wasserabgabe des Körpers ist bei Kindern nach Solbädern stärker als nach Süßwasserbädern, wobei ein erheblicher Teil auf den extrarenalen Weg fällt (86). Zu dieser Beobachtung steht allerdings im Gegensatz, daß beim Erwachsenen die Perspiratio insensibilis durch das warme NaCl-Bad sich weniger erhöht als im Nutzwasser und durch das kühle NaCl-Bad abnimmt bis zu positiven Werten, d. h. bis zum Gewichtsanstieg, während sie im kühlen Süßwasserbad gegenüber dem indifferenten verstärkt ist (32). Die Muskelkraft wird nach dynamometrischen Messungen durch Mineralbäder, stärker noch durch Schlamm-bäder erhöht, bei Gelenk- und Muskelerkrankungen im beträchtlicheren Maße als beim Gesunden, im Gegensatz zu warmen Süßwasserbädern (87). Wesentliche Einflüsse auf den Gesamtstoffwechsel üben Mineralbäder nicht aus. Bei indifferenter Temperatur sind Steigerungen des O₂-Verbrauchs um 3—5⁰/₀, in konzentrierten Solbädern um 7,5⁰/₀ bei gleichzeitiger geringer Erhöhung des respiratorischen Quotienten beobachtet (88). Die Ausschläge liegen aber zu sehr innerhalb der Fehlergrenze der Methodik, um verwertbar zu sein. Intracutane Adrenalin-quaddeln fallen nach warmen Solbädern stärker aus als nach Süßwasser- und Fichtennadelbädern. In reinen KCl-Bädern ist die Adrenalinreaktion zwar verstärkt, aber nicht so lebhaft als im Solbad, in reinen CaCl₂-Bädern

abgeschwächt. Ein Solvollbad verstärkt die Quaddelbildung an einer nicht benetzten Hautstelle mehr als ein Solteilbad am Applikationsort (33). Die Chronaxie wird durch Mineralbäder nicht anders beeinflußt als durch Nutzwasser (43).

b) Sonderwirkungen bestimmter Mineralbadtypen. Nachdem wir die wichtigeren experimentellen Ergebnisse über die Mineralbadwirkung kennengelernt haben, soweit sie allgemeine Gültigkeit zu haben scheinen, haben wir die Mineralwässer zu betrachten, die einen pharmakologisch besonders aktiven Bestandteil in solcher Menge enthalten, daß dadurch nachweisbare Sonderwirkungen entstehen. Vielfach hat man die Bedeutung solcher Bäder allein auf diese Einzelbestandteile bezogen. Es spricht aber vieles dafür, daß die allgemeinen Einflüsse der Mineralbäder auch hier zur Geltung kommen, und daß die Wirkung des Einzelbestandteiles durch das übrige Mineralmilieu verändert werden kann. Am wichtigsten sind die *CO₂-Bäder*. Als *CO₂-Quellen* oder *Säuerlinge* werden Wässer bezeichnet, die mindestens 1 g freie Kohlensäure im Liter enthalten. Wenn sie weniger als 1 g feste Mineralien besitzen, werden sie einfache Säuerlinge, bei höherem Gehalt an nicht flüchtigen Stoffen je nach deren Art Kochsalzsäuerlinge, erdige Säuerlinge usw. benannt. Da sich die *CO₂-Bäder* einer großen Beliebtheit erfreuen, werden sie auch künstlich hergestellt, wobei das *CO₂-Gas* entweder aus Bomben in Wasser geleitet und möglichst gleichmäßig verteilt oder seltener aus Bicarbonaten mit einer fixen Säure im Wasser entwickelt wird. Die Untersuchungsergebnisse mit den künstlichen *CO₂-Bädern* sind in manchen Punkten andere als mit natürlichen (89—92). Die Gasbläschen in den letzteren sollen feiner sein und sich gleichmäßiger und langsamer entwickeln als in jenen. Das hängt damit zusammen, daß der Druck, unter dem die *CO₂* bei natürlichen Mineralwässern im Erdinnern gelöst wird, oftmals ein geringerer ist und der Druckausgleich gegen die Atmosphäre langsamer erfolgt. Andererseits bieten die natürlichen Wässer durch ihren Gehalt an gröber dispersen, eventuell kolloidal gelösten Stoffen (wie den der Abscheidung entgegengehenden Schwermetallen), welche den gasförmigen Austritt der *CO₂* nach Art von Krystallisationspunkten begünstigen, Gelegenheit zur Bildung feiner, gleichmäßig verteilter Bläschen. Ob diese Unterschiede in der Blasenentwicklung bei natürlichen und künstlichen *CO₂-Bädern* viel für die Wirkung derselben bedeuten, ist keineswegs sicher. Anhalt, daß die *CO₂* der Mineralwässer besondere physikalische oder biologische Eigenschaften besitzen könnte, besteht dagegen nicht (93).

Die *CO₂* ist lipid- und wasserlöslich, und es ist deshalb nach allen physiologischen Erfahrungen von vornherein anzunehmen, daß sie beim Baden durch die Haut permeiert und in die Zirkulation übergeht. Die Kohlensäurediffusion durch die Haut wurde schon durch ältere Versuche von WINTERNITZ (94), SCHWENKENBECHER (95) u. a. mindestens sehr wahrscheinlich gemacht, da diese Autoren nach Kohlensäurebädern bei Ausschluß von *CO₂-Inhalation* eine vermehrte *CO₂*Ausscheidung durch die Lunge feststellten. Die Beweiskraft dieser Angaben wurde bezweifelt, als später gezeigt werden konnte, daß auch in Süßwasserbädern eine Erhöhung der *CO₂-Abgabe* mit Anstieg des respiratorischen Quotienten eintritt. Andererseits fand sich nach dem *CO₂-Bad* ein Abfall der alveolären *CO₂-Spannung* und eine Einsparung von *CO₂* (96, 97). GROEDEL (98) nahm dann an, daß durch das *CO₂-Bad*, in geringerem Maße

auch durch das Nutzwasserbad eine Behinderung der CO_2 -Abgabe seitens der Haut, eine CO_2 -Stauung in der Haut verursacht werde, die sowohl die erhöhte CO_2 -Abatmung wie die Wirkungen des CO_2 -Bades erkläre. In neueren Respirationsversuchen GRÖDELS (99) mit einer der Situation ausgezeichnet angepaßten Einrichtung, die den Stoffwechsel vor, während und nach dem Bad zu messen gestattet, zeigten sich jedoch erhebliche Steigerungen der Kohlensäure-Abatmung ohne entsprechende Einsparungen in der Nachperiode, so daß eine percutane CO_2 -Resorption eine beinahe zwingende Annahme wird. Direkt bewiesen hat HEDIGER (100) die Aufnahme der CO_2 durch die Haut, indem er den Gasgehalt von CO_2 -haltigem Wasser bestimmte, das sich in einem luftdicht schließenden Rezipienten auf der Haut befindet. Er konnte dabei eine vom Druckgefälle der gelösten Kohlensäure abhängige Diffusion durch die Haut an der Abnahme des Gasgehaltes im Wasser feststellen. HEDIGER (101) hat weiter überzeugend dargelegt, daß gelöste Kohlensäure eben entsprechend ihrem Druck durch die Haut diffundiert und nicht die CO_2 der Gasbläschen, die sich im Bad an der Haut, namentlich an den Ausführungsgängen der Drüsen ansammeln (102). Gegenüber diesem direkten Nachweis der CO_2 -Diffusion sind Versuche jüngster Zeit, in denen am Tier bei der Bestimmung des Gaswechsels eine Kohlensäureaufnahme nicht ersichtlich war, nicht ausschlaggebend (103).

Es erscheint allerdings fraglich, ob die Aufnahme von CO_2 aus dem Bad durch die Haut in den Körper von so fundamentaler Bedeutung für die Wirkung des CO_2 -Bades ist. Darüber wird später noch abzuhandeln sein. Käme es nur auf die Erhöhung der CO_2 -Spannung im Blut und deren Folgen an, so wäre jedenfalls die CO_2 -Inhalation ein bequemerer und sicherer Weg als das CO_2 -Bad. In der Tat spielt auch im CO_2 -Bad die Inhalation für die unmittelbaren Einflüsse der CO_2 auf den Gesamtorganismus neben der percutanen Absorption eine erhebliche Rolle. Die Luft über einem CO_2 -Bad enthält immer beträchtliche Mengen CO_2 -Gas, unter besonders geeigneten Bedingungen sind bis zu 23% festgestellt worden. Üblicherweise sind die Werte natürlich außerordentlich viel niedriger. Der CO_2 -Gehalt der Luft über dem Bad hängt von zahlreichen Umständen ab, dem CO_2 -Gehalt, der Temperatur und der Bewegung des Wassers, vor allem auch von der Luftbewegung, und vermindert sich mit dem Abstand vom Wasserspiegel sehr rasch. Folge der CO_2 -Überladung des Körpers durch Inhalation und percutane Aufnahme ist in erster Linie eine Reizung des Atemzentrums mit Zunahme der Atemfrequenz und Tiefe, die Erscheinungen der kompensierten Azidose, die hier nicht weiter zur Erörterung stehen.

Charakteristisch für das CO_2 -Bad ist seine Wirkung auf die Haut selbst. Soweit die Haut benetzt wird, entsteht — gleichgültig ob die Temperatur oberhalb oder unterhalb des Indifferenzpunktes liegt — eine hellrote Hyperämie, die sich nicht auf unbenetzte Hautpartien, also nicht reflektorisch ausbreitet. Sie kann nicht reflektorisch bedingt, sondern muß eine unmittelbare Wirkung des CO_2 -Bades auf die Hautcapillaren sein (104, 105). Im Capillarmikroskop zeigen die Haargefäße bei 10° C schnelle, voll körnige Strömung, während im Süßwasser die Füllung voll körnig bis unterbrochen körnig, die Strömung langsam ist. Bei 34° C ist bei voll körniger Füllung die Strömung beschleunigt, die subpapillaren Gefäßplexus werden sichtbar. Vorher nicht nachweisbare Capillaraneurysmen treten in Erscheinung, stellenweise sind glomerulusartig verschlungene Arteriolen zu sehen. Die arteriellen Schenkel der Haargefäße

erscheinen verbreitert und verlängert. Alle diese Erscheinungen sprechen für eine aktive arterielle Hyperämie (106, 107). Die beschleunigte Zirkulation in der Haut hat SCHOTT (108) zu beweisen versucht, indem er bei Kaninchen subcutane Luftdepots anlegte und nach Eintritt des Gasgleichgewichts (mit etwa 50 mm Hg CO₂-Druck und etwa 25 mm Hg O₂-Spannung) CO₂-Bäder gab. Es trat eine Steigerung der CO₂-Spannung und meist eine Steigerung der O₂-Spannung auf, die freilich auch öfter konstant blieb oder abnahm. In Süßwasserbädern nimmt die CO₂-Spannung ebenfalls zu, die O₂-Spannung aber stets ab. SCHOTT sieht die nicht konstante Differenz als einen Beweis für die bessere Durchblutung der Haut nach CO₂-Bädern an. Die subjektive Indifferenzzone verschiebt sich im CO₂-Bad gegenüber dem Süßwasser nach unten und oben. Als kühl werden Temperaturen bei etwa 25° C, als warm solche von 38 bis 39° C empfunden. Dementsprechend treten Muskel- und Zitterbewegungen erst bei etwa 24° C, Schweißausbruch oberhalb 39° C auf, gegen 29—30° bzw. 38—39° C in gewöhnlichem Wasser (106). Ausdruck dieser Veränderung der Indifferenztemperatur ist, daß im CO₂-Bad von 33—34° nach kurzem Frösteln beim Einstieg alsbald ein Wärmegefühl eintritt, das vor der Capillarerweiterung und unabhängig von dieser entsteht und nach dem Bad noch längere Zeit anhält. Dabei verliert der Körper im kühlen CO₂-Bad mehr Wärme als im Süßwasserbad, weil die Haut hyperämisch und die physikalische Wärmeregulation dadurch teilweise ausgeschaltet ist (96, 99, 110). Auch die Durchmischung des Wassers durch die aufsteigenden Gasbläschen verstärkt den Wärmeverlust. So sinkt im kühlen CO₂-Bad die Körpertemperatur merklich ab, ohne daß Kältegefühl auftritt, während im Süßwasserbad trotz Frierens die Temperatur nicht erniedrigt wird. Im Anschluß an ein kaltes Wasserbad sinkt die Körpertemperatur ab, nach einem kühlen CO₂-Bad steigt sie für etwa 2 Stunden an. Andererseits bilden freilich die der Haut ansitzenden CO₂-Bläschen einen lokalen Wärmeschutz, da das Wärmeleitvermögen des CO₂-Gases etwa den 47. Teil, die spezifische Wärme etwa ein Fünftel der Wasserwerte beträgt. Doch ist dieser thermische Isolationseffekt offenbar ungenügend, um die wärmentziehenden Einflüsse des kühlen CO₂-Bades zu kompensieren, was um so mehr vorauszusehen ist, weil die Gasbläschen mit der Haut nur durch schmale Stiele verbunden sind. Infolgedessen bleibt auch der Versuch, die Wirkungen des CO₂-Bades auf die Haut als Effekt der thermischen Isolation durch Gasbläschen allein zu erklären (104), unbefriedigend. Ebenso wenig genügt die ältere Auffassung von der thermischen Kontrastwirkung (111) im CO₂-Bad: von Gasbläschen und von Wasser bedeckte Hautteilchen erhalten verschiedene Temperaturreize und dadurch soll Wärmegefühl und Rötung verursacht sein. Es ist wohl unumgänglich, eine chemische Wirkung der CO₂ in der Haut anzunehmen, die sich einerseits an den Capillaren äußert, andererseits die Wärmeempfindung hervorbringt, wahrscheinlich durch Erregung der Wärmernerven (112). Dafür spricht auch, daß O₂- oder Luftperlbäder, in denen die thermischen Verhältnisse nicht prinzipiell vom CO₂-Bad verschieden sein können, weder die Capillarerweiterung noch die Wärmeempfindung und die Veränderung der subjektiven Indifferenzzone verursachen. Weiter ruft auch trockenes CO₂-Gas von etwa 19° C auf der Haut im Gegensatz zu Luft Wärmegefühl hervor, unter Umständen trotz objektiv meßbarer Temperaturherabsetzung. Ist eine chemische Reizung der Capillaren und der Wärmernerven durch die CO₂ sicher und von größter

Bedeutung für die Wirkung des CO₂-Bades auf die Haut und deren Folgen für den Gesamtorganismus, so soll aber die Existenz des thermischen Faktors — sowohl als Isolation wie als Kontrastreiz — keineswegs als gleichgültig bezeichnet werden. Schließlich übt das CO₂-Bad auch einen nicht sehr hoch bewertbaren taktilen Reiz auf die Haut dadurch aus, daß sich die Gasbläschen ansetzen und abreißen (Gasbürste). Im Vordergrund für die gesamte Wirkung des CO₂-Bades dürften die beim Durchtritt der CO₂ durch die Haut dort ausgeübten, chemischen Einflüsse sein, von sekundärer Wichtigkeit die physikalischen, thermischen und mechanischen Einflüsse auf die Haut und die postresorptiven Einflüsse der CO₂ auf die Innenorgane.

Die Hautwirkungen des CO₂-Bades und die Kohlensäureüberladung des Körpers äußern ihre Folgen vor allem in Änderungen der Zirkulation. Leider gehen die Beobachtungen über diese Folgeerscheinungen häufig auseinander, was wohl an der Auswahl der Fälle und an der Verwendung bald künstlicher, bald natürlicher CO₂-Bäder verschiedener Zusammensetzung liegen mag. Im indifferenten CO₂-Bad bleibt der Blutdruck häufig fast unverändert oder erhöht sich wenig bei vergrößerter Amplitude (104). Doch wird auch über Blutdrucksenkungen um 20—30 mm Hg im Bad, Anstieg beim Verlassen des Bades und erneutes Sinken um 10—15 mm Hg bei darauffolgender Ruhe berichtet (113). Die größeren Arterien sollen sich nach O. MÜLLER (104) kontrahieren, HEDIGER (114) stellt Erweiterung fest. Die Schlagfrequenz erhöht sich. Nach älteren tachographischen Untersuchungen nimmt das Schlagvolum zu (104). Im kühlen CO₂-Bad sind ebenfalls durchaus verschiedene Blutdruckveränderungen registriert worden. O. MÜLLER (104) findet den Blutdruck im künstlichen CO₂-Bad gesteigert, die Amplitude vergrößert, beide stärker als im Süßwasserbad. STRASBURGER (115) sieht im künstlichen CO₂-Bad eine geringere Erhöhung des Blutdrucks als im Süßwasser, mit natürlichen CO₂-Bädern in Nauheim ergab sich öfter absinkender oder unveränderter Blutdruck als erhöhter. HEDIGER (114) stellt im natürlichen CO₂-Bad von St. Moritz Blutdruckerhöhung und gesteigertes Pulsvolum fest. WEBER (116) mißt im künstlichen CO₂-Bad Blutdruckerhöhung, im natürlichen nach vorübergehendem Anstieg eine Erniedrigung, ähnlich BEIER (113) einen Anstieg für 2—3 Minuten, dann Abfall um 20—30 mm Hg und weiteres Verhalten wie im indifferenten Bade. SELIG (117) erhält im künstlichen CO₂-Bad von 28—33° C ein Absinken des Pulsvolums, unterhalb 28° C einen Anstieg desselben. Es ist ausgeschlossen, aus derartig auseinandergehenden Beobachtungen eine andere Folgerung zu ziehen, als daß entweder die Versuchspersonen ganz verschieden auf den gleichartigen Reiz des kühlen CO₂-Bades reagieren, oder daß eine verschiedene Zusammensetzung der Bäder nach CO₂-Gehalt und sonstigem Mineralbestand, eventuell in der Blasenbildung die Divergenz bedingt. Die verschiedenen Ergebnisse des gleichen Untersuchers bei Verwendung künstlicher und natürlicher CO₂-Bäder macht die letzte Annahme wahrscheinlicher. Auch das Verhalten der tieferliegenden und größeren peripheren Arterien, beurteilt nach Plethysmogramm und Tachographie wird verschieden geschildert: Verengerung nach O. MÜLLER, Neigung zur Erweiterung nach STRASBURGER und Mitarbeiter. Die Schlagfrequenz des Herzens nimmt ab und das Schlagvolum vergrößert sich in allen Versuchen (Tachographie). Das warme CO₂-Bad senkt den Blutdruck, aber nicht so stark als Süßwasser, die Pulsfrequenz steigt und die steigende Plethysmographenkurve

spricht für eine Erweiterung auch der größeren peripheren Gefäße. Die Amplitude des Pulses ist verkleinert, aber weniger als in Süßwasserbädern. Das Schlagvolum ist vermehrt (104). Nach den vorliegenden Ergebnissen erscheint es aussichtslos, zu erörtern, ob CO₂-Bäder das Herz schonen oder üben. Wichtiger ist zu untersuchen, wie Menschen mit verändertem Kreislauf auf CO₂-Bäder reagieren. LANGE und STÖRMER (118) finden bei reiner Hypertonie ohne oder mit nur geringen Zeichen der Arteriosklerose im CO₂-Bad mit 34—35° C und von 3—8 Minuten Dauer eine Erniedrigung des Blutdrucks um 20—50 mm Hg und Pulsverlangsamung. Bald sinkt der systolische, bald der diastolische Druck stärker. Große Amplituden können dadurch verringert, kleine vergrößert werden. Die Blutdrucksenkung bleibt nach dem Bade etwa 1 Stunde bestehen und erhält sich nach einer Bäderserie über den ganzen Tag. Bei Bewegungen im Bad, beim Einstieg und Ausstieg kommt es zu vorübergehenden Blutdrucksteigerungen. Das kühle Bad erhöht den Blutdruck. Auch GROEDEL (119) sieht nach indifferenten, besonders nach Halbbädern bei Hypertonie Blutdrucksenkungen. Sind ausgesprochene arteriosklerotische Veränderungen nachweisbar, so werden CO₂-Bäder häufig schlecht vertragen, es entstehen Pulsbeschleunigung, Blutdrucksteigerung und subjektive Beschwerden (113, 118). Kranke mit schwereren Dekompensationen reagieren ebenfalls mit Pulsbeschleunigung, Steigerung oder auch unerwünschter Senkung des Blutdrucks, Anstieg der Körpertemperatur (120). Neurotiker zeigen starke Schwankungen des Blutdrucks (113). Wesentlicher als diese Einzelfeststellungen ist der Gesamteffekt des CO₂-Bades bei Kreislaufstörungen: bei günstiger Reaktion nähert sich die Pulsfrequenz nach unten oder oben der Norm. Vereinzelt wurde ein Rückgang der Herzgröße verzeichnet (117), doch dürfte es sich dabei um Irrtümer durch Veränderung des Zwerchfellstandes handeln. Die Atmung wird tief, Ausdruck des CO₂-Reizes auf das Atemzentrum. Wenige Stunden nach dem Bad kann die Diurese in Gang kommen (121). WEBER (122) hat versucht, mit seiner Methode der plethysmographischen Arbeitskurve den Zustand des Kreislaufs zu beurteilen. Arbeit einer Extremität hat Gefäßerweiterung und Anstieg der plethysmographischen Kurve in der ganzen Peripherie zur Folge mit schneller Rückkehr zur Norm. Bei Kreislaufgeschädigten ist diese Arbeitsreaktion negativ und wird eventuell erst verspätet positiv oder sie ist positiv, geht aber zu langsam zum Ausgangspunkt zurück. CO₂-Bäder nähern derartige pathologische Kurven dem normalen Typ, und zwar natürliche regelmäßiger und länger dauernd als künstliche. CO₂-Inhalation während des Bades beeinträchtigt dessen Effekt. Dagegen wird der abnorm hohe O₂-Verbrauch des Herzkranken bei Arbeitsleistung und die Sauerstoffschuld sowohl durch das einzelne, künstliche CO₂-Bad als durch eine Bäderserie bis zu 40% (durchschnittlich um 11%) bzw. bis zu 25% (durchschnittlich um 9%) erhöht, die Ökonomie der Muskelarbeit also verschlechtert (123).

Abgesehen von der Zirkulation üben die CO₂-Bäder ähnliche Wirkungen auf den Körper aus wie die Mineralbäder überhaupt. Der Elektrolytgehalt des Blutes verändert sich nicht eindeutig. Angaben, daß der Ca-Spiegel des Blutes gesenkt, durch Zusatz von CaCl₂ zum CO₂-Bad erhöht werden kann, verdienen keine ernstliche Berücksichtigung (124). Die CO₂-Diffusion durch die Haut wird durch die Atmung offenbar so gut kompensiert, daß meßbare Veränderungen der Alkalireserve oder gar des Blut-Ch nicht eintreten. Durch kühle

CO₂-Bäder wird der O₂-Gehalt des Blutes stark vermindert, im indifferenten und warmen Bade entstehen bezüglich des Gasgehalts im Blut keine nennenswerten Unterschiede gegen das Süßwasserbad (125). Die alveolare CO₂-Spannung wird durch Bäder über 33° C herabgesetzt (96). Der Blutzucker verhält sich ähnlich wie im Süßwasserbad. Über die Veränderungen des Gasstoffwechsels ist schon berichtet. Die methodisch besonders geeigneten Untersuchungen GROEDELs (99) haben ergeben, daß das O₂-Verbrauch im CO₂-Sprudelbad von etwa 33° C sich um etwa 8% wie im Süßwasserbad erhöht, während die CO₂-Abgabe stark gesteigert ist. Nach einem Bad von 10 Minuten kehrt der O₂-Bedarf in etwa 80 Minuten zur Norm zurück, die CO₂-Ausscheidung ist in 200 Minuten noch nicht auf den Ausgangswert gesunken. Die Beeinflussung des Stoffwechsels ist an sich nicht verschieden von der eines Süßwasserbades, die percutan aufgenommene CO₂ bedingt eine vermehrte Abgabe mit starkem Anstieg des R.Q. Beim Herzkranken sind die Verhältnisse die gleichen (126). Die Chronaxie der sensiblen Hautnerven und der motorischen Nerven oberflächlich gelegener Muskeln nimmt im indifferenten CO₂-Soolbad ähnlich zu wie im heißen Süßwasserbad (43). Die Berührungsempfindung ist gleich nach dem Bad herabgesetzt, die Tastempfindung soll dagegen gesteigert sein und in manchen Fällen sollen Reflexerhöhungen auftreten können (127). Adrenalinquaddeln werden verstärkt, aber weniger intensiv als durch Solbäder (33).

Über Sonderwirkungen der sulfid- und polysulfidhaltigen *Schwefelbäder* ist nichts Nennenswertes bekannt, wenn man von ihrem geringen keratolytischen Einfluß auf die Haut absieht. Die Haut resorbiert Sulfid aus dem Bad, wie schon SCHWENKENBECHER gezeigt und neuerdings MALIWA (128, 129) sehr hübsch demonstriert hat, indem er bei Mäusen subcutane Wismutdepots anlegte, die sich schwärzen, wenn sie innerhalb der Benetzungszone des Schwefelwassers liegen. Ebenso wenig sind spezielle Kenntnisse über Stahlquellenbäder, die emanationshaltigen Bäder, die arsenhaltigen Bäder vorhanden. Dagegen liegen über die Wirkung der *Moorbäder* Untersuchungen vor, die kurzer Erwähnung benötigen. Das besondere physikalische Verhalten des Moores ist schon erörtert. Chemisch zeichnet sich das Moorbad vor den übrigen Mineralbädern aus durch seinen — im einzelnen stark wechselnden Gehalt — an freien Säuren [Schwefelsäure, schweflige Säure (130), Humussäuren], an adstringierenden Substanzen (Eisen- und Aluminiumsalzen, Gerbsäuren) und von kolloidal gelösten Bestandteilen. Die letzteren wie die fein suspendierten Partikel des Moorbades verursachen ein beträchtliches Adsorptionsvermögen, von dem SCHADE (50) annimmt, daß es für die Wirkung eine Rolle spielt. Der Indifferenzpunkt der Moorbäder liegt bei 36—37° C. Im kühlen Moorbad sinkt die Körpertemperatur, während die Hauttemperatur sich erhöht. Im warmen Moorbad steigt die Körpertemperatur, ohne daß dabei eine erhebliche Reizung der Wärmernerven eintritt. Die Blutdrucksteigerung, die sonst beim Einstieg ins Bad auftritt, fehlt beim Moorbad, die Blutdrucksenkung im warmen Moorbad ist stärker und hält nach dem Bad länger an als in Süßwasserbädern, die Amplitude verkleinert sich. Unterhalb der Indifferenztemperatur wird eine Blutdrucksteigerung vermißt. Die Atmung ist infolge der mechanischen Eigenschaften des Moores erschwert. Die Einwirkungen auf Blut, Stoffwechsel, Nervensystem, soweit sie experimentiell überhaupt untersucht sind, unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des Mineral- oder Nutzwasserbades entsprechender Wärme (131).

c) **Grundlagen der Mineralbäderwirkung.** Nachdem wir die experimentell nachweisbaren Wirkungen der Mineralbäder kennengelernt haben und sahen, daß sie eine Reihe von Erscheinungen hervorrufen, die weder thermisch noch mechanisch verursacht sein können, sondern offenbar Folge ihrer chemischen Eigenschaften sind, interessiert vor allem, *wie diese chemisch bedingten Wirkungen zustande kommen mögen.* Wir können uns dabei natürlich nicht mit reinen Behauptungen beschäftigen, etwa daß die Mineralbäder katalytische Funktionen auf den Körper ausüben oder Energie aus dem Bad in den Körper übergeht. Das letztere wäre nur durch Wärmeaufnahme oder Resorption chemischer Stoffe möglich, die sich im Körper unter Energieverlust umsetzen. Ein chemisch bedingter Effekt der Mineralbäder — und nur ein solcher kann für das Mineralbad spezifisch sein — ist dann möglich, wenn Bestandteile des Bades in die Haut oder durch die Haut in den Körper aufgenommen oder umgekehrt in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Bades von der Haut oder vom Körper durch die Haut Bestandteile an die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden. Von der Inhalation flüchtiger Bade-Bestandteile ist dabei abgesehen, sie hat mit der Badewirkung an sich nichts zu tun. So erscheint das Problem der Mineralbadwirkung zunächst als Problem der *Permeabilität der Haut.*

Die Durchgängigkeit der Haut ist seit vielen Jahrzehnten studiert. Die Verhältnisse schienen zunächst ziemlich einfach zu liegen und komplizieren sich wie das ganze Permeabilitätsproblem mit zunehmender Erfahrung. OVERTON fand an der Froshhaut, daß sie den von ihm ausgesprochenen Permeabilitätsregeln für die Zellen allgemein folgt: Durchgängigkeit für gleichzeitig lipid- und wasserlösliche Substanzen, Undurchlässigkeit für rein wasserlösliche Stoffe. Da von der Haut des Kaltblüters keine Schlüsse für den Warmblüter gezogen werden können, hat SCHWENKENBECHER (132) an Mäusen ausgedehnte und systematische Untersuchungen angestellt, die bis heute volle Gültigkeit behalten haben und zu denen auch kaum etwas Neues von wesentlicher Bedeutung gekommen ist. SCHWENKENBECHER betrachtet die Haut im ganzen als Diffusionsmembran, durch die hindurch der osmotische Ausgleich gelöster Stoffe zwischen den Säften des Körpers und der Außenflüssigkeit, dem Bade, sich abzuspielen hat. Der Nachweis des Durchtritts aus dem Bade in den Körper wird dann durch Analyse der tierischen Organe, des Blutes, des Harns oder durch Allgemeinerscheinungen, Vergiftungssymptome zu führen sein. Es zeigte sich, daß lipid- und wasserlösliche Stoffe in Abhängigkeit von ihrem Verteilungsfaktor permeieren, so daß die Versuchstiere durch die Haut mit Alkohol, Äther, Chloroform narkotisiert, mit Phenol, Anilin, Alkaloidbasen vergiftet werden konnten. Ebenso konnte der Durchtritt von Salicylsäure, Borsäure, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff bewiesen oder äußerst wahrscheinlich gemacht werden. Dagegen war das Eindringen von Alkali- und Erdalkalisalzen nicht nachweisbar, auch nicht bei den Salzen der Salicylsäure, geschweige denn denjenigen der anorganischen Säuren, die schon als freie Säuren nicht permeieren. Von anorganischen Salzen wanderte nur das öllösliche Sublimat durch die Haut. Eine nicht erklärliche Ausnahme bilden Bariumchlorid, Ferro- und Ferricyankalium, die durch die Haut einzudringen vermögen, obwohl sie praktisch rein wasserlöslich sind. Im großen ganzen aber folgte die Warmblüterhaut in ihrem Verhalten als Diffusionsmembran den allgemeinen Regeln der Permeabilität für Zellen: lipid- und wasserlösliche Stoffe werden durch die Haut hindurch in den

Körper aufgenommen, rein wasserlösliche Substanzen vermögen nicht zu permeieren.

Von den in den Mineralbädern vorkommenden Bestandteilen sind öllöslich (selbstverständlich auch wasserlöslich): Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, in geringem Maß die Radiumemanation. Für diese Stoffe ist teils durch SCHWENKENBECHER, teils in speziellen balneologischen Versuchen gezeigt, daß sie aus dem Bad in den Körper eindringen und dort unmittelbar nachweisbar sind. Auch für die arsenige Säure ist der Durchtritt durch die Haut experimentell wahrscheinlich gemacht. Betrachtet man die Haut als Diffusionsmembran und als Vorbedingung für die Wirkung eines Mineralbades, daß seine Bestandteile durch die Haut hindurch in den Körper aufgenommen werden können, so können nur Kohlensäure-, Schwefel-, radioaktive und arsenhaltige Bäder eine über die thermischen und mechanischen Faktoren hinausgreifende Wirkung haben, während die übrigen Mineralbäder nicht mehr leisten sollten als gleichwarme Nutzwasserbäder. Eine derartige Annahme widerspricht offenbar nicht nur den klinischen Beobachtungen, sondern auch zahlreichen, ernst zu nehmenden, oben angeführten experimentellen Feststellungen, von denen eine ganze Anzahl vor allem auf eine besondere Beeinflussung der Haut selbst durch die Mineralbäder hinweisen. Wir können die Haut nicht ausschließlich als Integument betrachten, sondern müssen sie als Organ mit aktiven Funktionen werten, die zum Teil wie die immunisatorischen bekannt, zum Teil wenigstens wahrscheinlich sind (hormonale und vegetativ-nervöse Regulationen). Es erhebt sich damit die Frage, wie sich die Haut selbst im Bade verhält, ob sie aus umgebender Flüssigkeit Bestandteile aufzunehmen oder an diese Substanzen abzugeben vermag und nach welchen Regeln eventuell ein solcher Austausch erfolgt. Durch Untersuchungen am Blut oder den Ausscheidungen des Gesamtorganismus können die fraglichen Veränderungen natürlich nicht erkannt werden, da sie quantitativ für den Körper im ganzen nicht ins Gewicht fallen können, zudem sie sich nur allmählich gegen den Körper ausgleichen werden. Besonders muß das der Fall sein, wenn es sich um Bestandteile von hoher Binnenkonzentration, z. B. die Alkali-Kationen oder das Calcium, um Chlorid, Phosphat oder Bicarbonat handelt. Es erscheint nach alledem für die Erklärung der Mineralbadwirkung nicht nur und nicht einmal in erster Linie wichtig, daß ein Stoff aus umgebender Flüssigkeit durch die Haut in den Körper eindringt und dort analytisch oder mit anderer Methodik unmittelbar nachweislich ist. Vielmehr sind der Austausch von Stoffen zwischen Haut selbst und Badeflüssigkeit, seine Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung des Bades, die chemischen und funktionellen Veränderungen der Haut als Folge des Austausches von erster Bedeutung. Hierbei interessiert weniger das Verhalten der öllöslichen Bestandteile der Bäder, die ja selbstverständlich bei ihrem percutanen Durchtritt in den Körper auch in die Hautzellen eindringen, in viel höherem Grade das Verhalten der rein wasserlöslichen Elektrolyte, die in den meisten Mineralbädern die Hauptrolle spielen.

Daß *Elektrolytenaustausch zwischen Haut und umgebender Flüssigkeit* auf Grund einer begrenzten Elektrolytpermeabilität der Grenzphasen in der Haut möglich ist, hat REIN (133) in erster Linie durch elektrophysiologische Untersuchungen bewiesen. Es gilt offenbar für die Permeabilität an den Hautzellen, was auch für andere Zellen gefunden ist: die OVERTONSchen Regeln, Fundament

jeder Permeabilitätsforschung, geben doch nur im Umriß das Verhalten der Zelle bei unphysiologischen Bedingungen wieder, unter geeigneten Verhältnissen ist aber sowohl eine beschränkte Anionen- wie Kationenpermeabilität nachweisbar. REIN zeigte, daß die Hautzellen bei der Durchströmung mit Gleichstrom Farbstoffkationen aus der Elektrodenflüssigkeit aufnehmen, so daß eine Anfärbung des Rete Malpighi eintritt, während Farbstoffanionen nicht permeieren. Bei derartigen Durchströmungsversuchen erhöht sich Leitfähigkeit und Acidität der Elektrodenflüssigkeit, so daß offenbar Elektrolyte aus der Haut in die Lösung übertreten müssen. Werden die Eigenströme der Haut mit verschiedenen zusammengesetzten Flüssigkeitselektroden abgeleitet, so sind Diffusionspotentiale festzustellen, aus denen zu schließen ist, daß gegen verdünnte Salzlösungen ein Kationenaustausch eintritt. Konzentrierte Salzlösungen machen die Haut durchlässiger, es permeieren dann Anionen und Kationen. Die Haut verhält sich wie eine negativ geladene Membran. Man kann sie mit Aluminium- oder Lanthanchlorid umladen, wodurch ihre elektive Kationenpermeabilität in Anionendurchlässigkeit übergeht. Ein Ionenaustausch zwischen Haut und umgebender Flüssigkeit ist aber nicht nur elektrophysiologisch, sondern auch mit chemischen Methoden (134) nachweisbar. Dieser Nachweis gelingt durch Analyse der Badeflüssigkeit. Dabei ist es nötig, eine möglichst große Hautfläche mit einem möglichst kleinen Flüssigkeitsvolum zu benetzen, um deutliche Ausschläge zu erzielen. Es sind weiter eine Reihe von Fehlerquellen zu berücksichtigen, namentlich Schweißsekretion und Verdunstung. Hält man etwa 25 ccm Flüssigkeit in einer gründlich gewaschenen Gummimanschette auf der schweißdrüsenarmen Volarfläche des Unterarms, nachdem dieser mit Wasser, Alkohol und Äther gereinigt ist und kühlt den Arm mit Eisblasen, so sind die nötigen Vorbedingungen wohl ausreichend wahrgenommen. Man findet nach 1—2 Stunden Versuchsdauer, daß $\frac{n}{100}$ und $\frac{n}{200}$ HCl teilweise neutralisiert wird, wobei K, Ca zu 7—8 mg⁰/₀, Na schwankend bis etwa 5 mg⁰/₀, Cl nicht oder in Spuren von der Haut in die Lösung abgegeben wird. $\frac{n}{100}$ oder $\frac{n}{200}$ NaOH wird durch CO₂-Abgabe seitens der Haut neutralisiert, wobei Cl bis etwa 15 mg⁰/₀, K bis etwa 2 mg⁰/₀, Na und Ca nicht nachweislich aus der Haut austritt. Für Ca ist das Resultat nicht ganz sicher, da es in der Lösung ausfallen könnte. Wieder andere Verhältnisse stellen sich gegen destilliertes Wasser, gegen verschiedene Salzlösungen ein. In die Haut aufgenommen wurde nur K bei relativ hoher Konzentration, dagegen nicht Na und Ca. Der Wiesbadener Kochbrunnen veranlaßte einen Ionenaustritt aus der Haut wie verdünnte HCl, wobei gleichzeitig aber auch Cl in die Lösung abgegeben wird. Es ist mit den ganzen Versuchen erwiesen, daß die Haut wäßrigen Lösungen gegenüber in Abhängigkeit von deren Reaktion und Mineralgehalt Ionen abgibt und eventuell auch Ionen aufnehmen kann.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß damit für die Erklärung der Mineralbadwirkung eine erste, aber brauchbare Grundlage gewonnen ist. Der Gedanke, den Angriff der chemischen Bestandteile des Mineralbades in der Haut selbst zu suchen, ist zwar alt. So wurde angenommen, daß sich nach einer Serie von Mineralbädern aus den auf der Haut verbleibenden Wasserresten nach Verdunsten des Wassers ein sogenannter Salzmantel (135) bildet, der Wärme-

und Wasserabgabe herabsetze, vielleicht auch einen gewissen mechanischen oder chemischen Reiz ausübe. Eine nennenswerte Veränderung der Wärmeabgabe und der Perspiratio insensibilis ist durch Spuren von Salz auf der Haut nicht zu erwarten. Aber abgesehen davon werden ja eventuelle Salzreste nach jedem Bad durch den Schweiß — und praktisch werden fast nur warme Bäder gegeben, die nachfolgend eine lebhafte Schweißbildung begünstigen, wenn wir von der Bäderbehandlung der Herzkranken absehen — spätestens aber durch das nächste Bad entfernt, das als ungesättigte Salzlösung die Haut natürlich auslaugt. Glücklicher ist an sich der Gedanke einer adsorptiven Bindung von Salzen in der Haut (136). Indessen hat sich nach den obigen Darlegungen elektrophysiologisch und durch chemische Analyse ergeben, daß es sich um Diffusionsvorgänge handelt, wobei in erster Linie die Haut Elektrolyte abgibt, während die Aufnahme noch wenig geklärt ist. Es darf danach aber doch an die Möglichkeit gedacht werden, daß es durch die protrahierten häufigen Bade-maßnahmen während einer Kur zu Veränderungen im Elektrolytgehalt der Haut kommen kann, die sich auf die Funktionen des Hautorgans unmittelbar und durch diese mittelbar auf den Gesamtorganismus auswirken. Ob die an der Haut nach Mineralbädern auftretenden, oben erwähnten funktionellen Veränderungen, die sich von denen des Süßwasserbades nur quantitativ, aber doch erheblich unterscheiden (Entzündungsablauf nach Cantharidenpflaster, Adrenalin-quaddeln, Hyperämie, Wasserabgabe¹) direkte Folge einer Transmineralisation, Beweisstütze für eine solche sein können, erscheint zweifelhaft. Wahrscheinlich ist vielmehr, daß die veränderte Reaktivität der Haut schon Ausdruck einer veränderten, allgemeinen Reaktivität des Gesamtorganismus ist und in einer Reihe steht mit dem Anstieg des Alexingehalts im Serum, den allerdings sehr vorsichtig zu bewertenden Schwankungen der SG, des Blutbildes usw.

Aus dem zuletzt Angeführten, aus den theoretischen Vorstellungen über die Wirkung der Mineralbäder und aus den experimentellen Befunden am Gesamtorganismus geht bei genügender Objektivität eindeutig hervor, daß Bäderbehandlung keine kausale Therapie ist. Sie beseitigt nicht die Krankheitsursache, sie ändert nicht unmittelbar den krankhaften Prozeß, die krankhafte Funktion am befallenen Organ, sondern beeinflußt die Reaktion des Körpers auf die Noxe, die zweckmäßigen oder unzweckmäßigen Folgeerscheinungen seitens des Körpers. Das gilt nicht nur für die Mineralbäder im allgemeinen, sondern in etwas modifiziertem Sinne auch für die CO₂-Bäder beim Herzkranken. Klinisch ist dieser Charakter der Bäderbehandlung seit längerer Zeit anerkannt (137, 138, 139), wenn auch nur auf Grund einer ziemlich mangelhaften Analogie mit der parenteralen Reizkörpertherapie. Wie bei dieser sieht man auch bei der Bäderbehandlung zunächst eine negative Phase mit schlechtem Allgemeinbefinden, Herdreaktionen, eventuell etwas Fieber eintreten, worauf dann die Besserung des Lokalbefundes und des Allgemeinzustandes folgen kann. Es ist aber kein Zweifel, daß erfolgreiche Badekuren auch ohne negative Phasen

¹ Anmerkung bei der Korrektur: In jüngster Zeit sahen wir bei Rheumatikern und Gesunden im Anschluß an eine Thermalbäderserie bei unverändertem Nüchternblutzucker nach Dextrose-Belastung eine wesentlich tiefere, hypoglykämische Phase, manchmal auch einen stärkeren, primären Anstieg als vorher oder als nach Nutzwasserbädern. Ebenso ändert sich öfter die WIDALSche Krise. Auch diese Befunde möchten wir im Sinne einer allgemeinen Reaktivitätsänderung deuten. Veröffentlichung erfolgt Z. exp. Med.

gar nicht selten zur Beobachtung kommen. Die Badetherapie soll sich durch die Milde des Einzelreizes und seine bessere Dosierbarkeit von der parenteralen Reiztherapie unterscheiden und mehr Ähnlichkeit mit der intracutanen Form der letzteren als mit der subcutanen Applikationsart haben. Man kann sich nicht darüber täuschen, daß mit einem solchen Vergleich die Bäderwirkung keinesfalls erklärt wird, aber er enthält immerhin den Hinweis, daß auch der klinische Beobachter eine Beeinflussung spezieller Organfunktionen unmittelbar durch seine Behandlung vermißt und deren Ergebnisse auf eine Abänderung der Reaktion des Körpers zurückführt.

Fassen wir das besprochene Material über die Wirkung der Mineralbäder im wesentlichsten *schematisch zusammen*: der Einfluß der Mineralbäder beruht auf ihren thermischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften. Der thermische Effekt besteht in einer besonders intensiven Beanspruchung der Wärmeregulation des Körpers, die zu erheblichen Veränderungen der peripheren Zirkulation, namentlich der Hautdurchblutung führt. Daneben scheint das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems in der Haut, der sensible Leitungswiderstand in der Haut und vielleicht die Produktion gefäßerweiternder Substanzen in der Haut beeinflusst zu werden. Von minderer Bedeutung sind vorübergehende Steigerungen des Grundumsatzes, Schwankungen in der Blutzusammensetzung und in den Absonderungen des Körpers. Von den mechanischen Effekten des Bades wirkt der hydrostatische Druck auf Venenentleerung und Atemmechanismus, der Auftrieb durch Entlastung des Bewegungsapparates. In Moorbädern hat die große innere Reibung Bedeutung. Für die Mineralbäder charakteristisch sind nur die von ihren chemischen Bestandteilen bedingten Wirkungen, die durch einen Übertritt gelöster Stoffe aus dem Bad durch die Haut in den Körper oder durch Austausch gelöster Stoffe zwischen Haut und Bad möglich sind. Der zweite Modus dürfte für die Mineralbäder die allgemeinere Geltung haben. Der erste Fall kommt nur für wenige öl- und wasserlösliche Substanzen in Frage, vor allem CO₂ und H₂S und auch hier muß neben den post-resorptiven Erscheinungen der Einfluß auf die Haut selbst (Reizung der Wärmernerven, Capillarerweiterung) als wesentlich gewertet werden. Im ganzen konzentriert sich der unmittelbare Effekt der Mineralbäder also auf das Hautorgan: Veränderung seines Chemismus, seiner Durchblutung, seines nervösen Verhaltens. Am Gesamtorganismus kommt als mittelbare Folge der Bäderbehandlung eine experimentell nachweisbare und klinischer Beobachtung entsprechende Änderung des Reaktionsvermögens, eine *unspezifische Leistungsänderung* zustande.

III. Brunnenlehre.

Trinkkur ist orale Zufuhr verdünnter, kompliziert zusammengesetzter Salzlösungen bei einer im allgemeinen in der Mineralzufuhr nicht streng geregelten Kost. Für die Beurteilung der Trinkkur im ganzen ist es wichtig, ob die mit den Mineralwässern zugeführten Salze gegenüber dem Mineralgehalt der Nahrung quantitativ in Betracht kommen, worauf besonders HEUBNER (140, 141) mit Nachdruck hingewiesen hat. Berücksichtigt muß dabei aber auch werden, daß die Salzzufuhr bei der Trinkkur meist schubweise erfolgt, ferner die Bindungs- bzw. Lösungsform der Ionen in den Mineralwässern und in der Nahrung, die für

Resorption und Wirkung von Bedeutung sein können. Das gilt z. B. für das Eisen, das in den Mineralwässern meist als Ferroion, in der Nahrung meist als Ferriion, als Komplexsalz oder organisch gebunden enthalten ist, für Alkalkationen, die mit der Nahrung öfter in Bindung an organische Säuren zugeführt werden usw. Der Trinkkur kommen 3 Angriffspunkte zu: der Verdauungskanal, postresorptiv die inneren Organe und endlich die Ausscheidungswege und 2 Wirkungsmodi: osmotische Einflüsse und spezielle Elektrolytwirkungen physikalisch-chemischer oder chemischer Natur.

1. Wirkung auf den Verdauungstractus.

Wir beschäftigen uns zunächst mit den *Wirkungen* der Mineralwässer auf den *Magen-Darmkanal*. Hierfür erhalten wir eine recht gute Grundlage durch die Pharmakologie, die sich mit den osmotischen Erscheinungen und dem Einfluß einzelner Elektrolyte an den Verdauungswegen eingehend beschäftigt hat. Schwierigkeiten werden freilich beim Studium der Elektrolytkombinationen der Mineralwässer entstehen, während wir von einer eventuellen Bedeutung der Minimalbestandteile in den Brunnen noch kaum eine Vorstellung haben.

a) **Osmotisch.** Die osmotischen Wirkungen kommen bekanntlich durch die Konzentration der gelösten Substanzen, Moleküle und Ionen zustande, unabhängig von deren chemischen Eigenschaften. Isotonisch ist eine NaCl-Lösung von etwa 0,9%, eine Natriumsulfatlösung von etwa 1,04%, eine Magnesiumsulfatlösung von etwa 2,75%. Während die Isotonie des Blutes und der Gewebe mit großer Zähigkeit festgehalten wird, ist die Empfindlichkeit des Magen-Darmkanals, mindestens seines Epithels, gegen anisotonische Lösungen gering, wie es ja der Funktion gemäß nicht anders sein kann. Verdünnte, selbst hochgradig verdünnte Salzlösungen werden ohne jede Reaktion vertragen und erst größere Mengen reinen Wassers bewirken Quellung, schließlich nekrotische Erscheinungen an der Schleimhaut und rufen infolge einer Behinderung der Resorption Durchfälle hervor. Trotz dieser weitgehenden Unempfindlichkeit des Magen-Darmtractus gegen osmotische Einflüsse besteht auch hier die Tendenz, hypotonische Inhaltsflüssigkeit zu konzentrieren, hypertonsche zu verdünnen. Der Magen leistet in dieser Hinsicht nur wenig. Eine Resorption von Wasser oder Salzen findet nicht in nennenswertem Maße statt, ebensowenig eine Sekretion von Salzen und eine Verdünnung konzentrierter Elektrolytlösungen durch Magensaft wird durch eine reflektorisch eintretende Hemmung der Saftabsonderung beeinträchtigt. Dagegen werden im Darm hypotonische Lösungen durch Resorption von Wasser, in zweiter Linie auch durch Abgabe von Salzen konzentriert, hypertonsche durch Salzresorption und durch Einstrom salzarmen Darmsaftes verdünnt. Ob die Dilution mehr durch Aufsaugen der Mineralien oder auf dem zweiten Weg vollzogen wird, hängt vor allem von der Resorptionsfähigkeit der vorhandenen Salze ab. Daneben spielt der Wasserreichtum des Körpers eine Rolle, bei dürstenden Individuen ist der Flüssigkeitseinstrom in den Darm behindert. Hypotonische Mineralwässer können nach dem Angeführten eine merkliche osmotische Wirkung auf den Magen-Darmkanal nicht besitzen. Bei hypertonschen Brunnen wird eine Steigerung der Dünndarmsekretion zu erwarten sein, in erheblicherem Maße dann, wenn sie schwer resorbierbare Salze enthalten. Darauf ist aber erst bei den speziellen Ionenwirkungen

einzugehen. Bei Zufuhr größerer Mengen hypertonischer Wässer erwartet man durch osmotische Einflüsse am Magen-Darmkanal einen vermehrten Untergang älterer Zellelemente und bessere Regeneration derselben (142). Unter Umständen können sich auch katarrhalische Reizzustände als Ausdruck osmotischer Schädigung einstellen.

b) **Spezielle Ionenwirkungen.** Um die chemischen Wirkungen der Mineralwässer auf den Magen-Darmkanal verstehen zu können, ist es zweckmäßig, zuerst soweit als möglich den Einfluß ihrer Einzelbestandteile kennenzulernen. Wir sind uns darüber klar, daß wir es fast ausschließlich mit Ioneneffekten zu tun haben, und daß es notwendig wäre, bei jedem Salz Kationen- und Anionenwirkung getrennt zu behandeln, schon weil es in zusammengesetzten Salzlösungen willkürlich, manchmal unmöglich ist, einem Kation ein bestimmtes Anion zuzuordnen. Praktisch ist die Trennung nicht immer durchführbar.

Kochsalzlösungen haben keinen erheblichen Einfluß auf die Verdauungswege. Sie scheinen die Magensekretion in niedrigen und mittleren Konzentrationen anzuregen, in hohen zu hemmen, wobei Saftmenge, Salzsäure- und Pepsinbildung nicht völlig parallel gehen dürften (143—145). Doch sind die einschlägigen Befunde nicht eindeutig. Auch scheinen bei abnormaler Magensekretion Kochsalzlösungen anders zu wirken als unter regelrechten Verhältnissen. Im Dünndarm werden in der Regel NaCl-Lösungen aller Konzentrationen rasch resorbiert. Auch bei hochprozentigen Lösungen fehlt daher ein nennenswerter osmotischer Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen und es kommt meist nicht zu Durchfällen, obwohl solche konzentrierten Lösungen die Motilität des Dünndarms anregen. Doch sind hierin große individuelle Differenzen vorhanden und auch der Wassergehalt des Organismus ist für die Geschwindigkeit, mit der NaCl-Lösungen aufgesaugt werden, bedeutungsvoll. Die Anhangsdrüsen des Darms werden durch NaCl nicht erkennbar beeinflusst. *Doppeltkohlen-saures Natron* neutralisiert die Magensalzsäure und hemmt wie die Alkalien überhaupt ihre Produktion (146). Es beeinträchtigt weiter die Pankreas- und Gallensekretion (147). Da Natriumbicarbonat ziemlich schwer resorbierbar ist, hält es im Darm Lösungswasser von der Aufsaugung zurück und veranlaßt in hyper-tonischer Lösung Flüssigkeitseinstrom oder addiert sich zu der entsprechenden Wirkung anderer schlecht diffusibler Salze. Praktisch werden die Folgen der Zufuhr von Natriumbicarbonat dadurch wesentlich geändert, daß im Magen je nach der vorhandenen freien HCl CO_2 entsteht. CO_2 in wäßriger Lösung regt die Magensaftbildung an, ruft eine Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut hervor und beschleunigt die Resorption (148).

Am wichtigsten sind die Einflüsse der *Sulfate* auf den Verdauungstractus. Das Sulfat-Ion ist ausgesprochen lyophil, wie aus seiner Stellung am unteren Ende der HOFMEISTERSCHEN Reihe hervorgeht, wirkt entquellend, begünstigt die Fällung von Kolloiden, diffundiert schlecht und ist in unmittelbarem Zusammenhang mit dieser letzten Eigenschaft schlecht resorbierbar (149). Auf diese Eigenheiten des Sulfats sind die wesentlichen Wirkungen des Natriumsulfats am Magen-Darmkanal zurückzuführen. Resorbiert der Dünndarm von einer ungefähr physiologischen Kochsalzlösung innerhalb 25 Minuten in der Regel etwa 90%, so werden dagegen von einer Natriumsulfatlösung mit einer Gefrierpunktsdepression = $0,34^\circ \text{C}$ nur etwa 38% aufgesogen (150). Doch bestehen auch in der Resorption der Sulfate große individuelle Unterschiede,

es können im Dünn- und Dickdarm auch erhebliche Anteile zur Aufnahme gelangen (151—153). Die Aufsaugung ist dabei abhängig von der Verweildauer und der Konzentration, aus hypertonischen Lösungen in kleinen Mengen wird mehr resorbiert als aus großen Mengen verdünnter Lösung. Isotonische Lösungen von Natriumsulfat halten im Darm das Lösungswasser von der Resorption ab, aus hypotonischen wird Wasser bis ungefähr zur Isotonie aufgesogen, hypertotonische werden durch Sekretion von echtem, chlorid- und fermenthaltigem Darmsaft verdünnt (154). Die Menge des Flüssigkeitseinstroms in den Darm hängt dabei von der Konzentration der Sulfatlösung und den Wasservorräten des Körpers ab und kann das 3—6fache des zugeführten Wasserquantums betragen. Die Resorption anderer, an sich leicht diffundierender Salze, kann durch Sulfat behindert werden (155). Dagegen ist die Aufsaugung organischer Nahrungsstoffe und ihrer Abbauprodukte nicht beeinträchtigt, abgesehen von geringen Störungen der Fettresorption nach längerer Zufuhr konzentrierter Glaubersalzlösung in erheblicher Menge (156, 157). Glaubersalz veranlaßt keine direkte, chemisch bedingte Anregung der Darmperistaltik (158—160), erst wenn im Dickdarm eine bakterielle Reduktion zu Sulfid eintritt, kommt eine Erregung der Darmmotilität zustande, die aber von untergeordneter Bedeutung ist. Denn die abführende Wirkung des Natriumsulfats ist dadurch bedingt, daß die unresorbierten Flüssigkeitsmassen in großen peristaltischen Wellen, vielleicht am festen Darminhalt vorbei, weiterbefördert werden (161). Zwischen diesen Wellen ist der Darm wieder in Ruhe. Die Dünndarmpassage ist gegen die Norm etwa auf die halbe Zeit verkürzt. Die Antiperistaltik des Dickdarms ist nicht aufgehoben (162). Die mit dem Stuhl entleerten Flüssigkeitsmengen können das zugeführte Lösungswasser erheblich an Menge übertreffen. Gleichzeitig mit der zunehmenden Sekretionstätigkeit des Darms erweitern sich nach Zufuhr hypertonischer Sulfatlösungen die Darmarterien und die Darmschleimhaut wird aktiv hyperämisch (163—165). Dadurch kann eine bestehende venöse Hyperämie mit ihren Folgeerscheinungen, Plethora abdominalis, beseitigt werden. Ob durch die Sulfatdiarrhöe Fäulnisprozesse im Darm beeinflußt werden, wie vielfach angenommen wurde, ist zweifelhaft. Eine Elimination von Stoffwechselschlacken oder Giften findet bei der Absonderung des Darmsaftes nicht in nennenswertem Maße statt (166), dagegen kann unter Umständen eine Entwässerung des Organismus erzielt werden. Um eine abführende Wirkung auszuüben, muß eine Glaubersalzlösung im allgemeinen eine Konzentration von mehr als 0,2% haben (167). Die Magenentleerung wird durch Natriumsulfatlösungen gehemmt. Über die Magensekretion gehen die Befunde auseinander: es sind Hemmungen und Anregungen der Saftbildung und Salzsäuresekretion beschrieben (168). Auch über die Wirkung des Natriumsulfats auf Leber und Gallenblase sind die Meinungen nicht einig. In der Leber soll die Venensperre erregt werden, wodurch der Saftzufluß zum Darm ermöglicht wird. Mit 5—10%igen Natriumsulfatlösungen sind noch in jüngster Zeit Zunahme der Gallensekretion mit Verdünnung der Galle oder Konzentrierung (169), aber auch Abnahme bis auf 40% mit unregelmäßigem Verhalten von Bilirubin und Cholesterin beschrieben (170). Von 10%igen oder stärkeren Glaubersalzlösungen ist aber jedenfalls die Entleerung einer farbstoff- und schleimreichen Galle zu erwarten, vielleicht durch Erregung der Gallenblasenperistaltik, sicher andererseits durch Erschlaffung des Sphincter Oddi und

des Ductus choledochus (171—174). Eine Steigerung der Gallensekretion durch die Leber tritt offenbar nicht ein, obwohl auch gegenteilige Annahmen vorliegen (175—177). Die Wirkung des Magnesiumsulfats muß, da sie wesentlich vom Sulfat bestimmt wird, ähnlich der des Natriumsulfats sein. Es ist aber noch schlechter resorbierbar, von einer 5^o/_oigen Lösung werden z. B. in 25 Minuten nur 6^o/_o aufgesogen (150). Kochsalzlösungen werden meist etwa 8mal so schnell resorbiert als Bittersalzlösungen gleicher molarer Konzentration. Magnesiumwirkungen auf den Gesamtorganismus sind daher mit Magnesiumsulfat vom Darm aus kaum zu erzielen, um so weniger als sich im Darm teilweise unlösliches Phosphat und Carbonat bildet. Die Resorption ist aber immer noch ausreichend, um im Harn einen merklichen Anstieg der Mg-Ausscheidung hervorzurufen (165). An der Elimination des Magnesiums ist im übrigen der Darm wesentlich, wenn auch in wechselndem Maße beteiligt, nicht nur dadurch, daß sich unlösliche Verbindungen bilden, sondern auch durch direkte Excretion im Dickdarm. Die abführende Wirkung des Magnesiumsulfats ist stärker als beim Glaubersalz, durch sehr konzentrierte Lösungen können unerwünscht starke Wasserverluste, lebhaftes Schleimprodukt und bei längerem Gebrauch Schleimhautkatarrhe mit Verschlechterung der Nahrungsresorption entstehen. Der Wirkungsmodus des Bittersalzes ist der gleiche wie der des Glaubersalzes. Auch der Einfluß auf den Magen und die Gallenblase sind identisch. Die Sekretion der Galle und die Pankreassekretion wird wahrscheinlich gehemmt (178, 179). Die wesentliche Wirkung der Abführsalze auf den Darm ist also Erzeugung von Durchfällen durch Behinderung der Wasserresorption und Einstrom von Darmsaft, dagegen — bei zweckmäßiger Anwendung — ohne Beeinträchtigung der Nahrungsresorption und ohne Schädigung der Darmschleimhaut. *Phosphate* dürften sich im Darm im allgemeinen ähnlich wie die Sulfate verhalten. *Kalksalze* werden mäßig resorbiert, am besten das Chlorid, am schlechtesten das Sulfat, das aber wegen seiner geringen Löslichkeit keine erhebliche, abführende Wirkung beanspruchen kann. Das Ca-Ion dämpft Peristaltik und Tonus des Darms (180) und setzt die Schleimbildung herab. Die abführende Wirkung des Sulfates wurde sogar — aber mit Unrecht — auf eine Kalkausfällung in der Darmwand bezogen. Die allgemeinen kolloidchemischen Eigenschaften des Ca, entquellende, verdichtende, entzündungswidrige Einflüsse, dürften sich auch an der Darmschleimhaut auswirken, ohne daß die speziellen Verhältnisse besonders untersucht wurden. Die Gallenausscheidung wird bei relativer Erniedrigung der Trockensubstanz im ganzen gehemmt. Von Darmwirkungen des *Na*, *K*, *Li* wissen wir nichts, die des Mg kommen im Unterschied des Magnesiumsulfats gegen das Natriumsulfat zum Ausdruck. Auf die *arsenige Säure* genauer einzugehen, ist nicht angebracht, da Arsenquellen doch eine pharmakologische Ausnahmestellung zu beanspruchen haben. Es genüge daher zu bemerken, daß die Sekretion der Magen- und Darmdrüsen angeregt wird, die Peristaltik des Magens und Darms dagegen anscheinend herabgesetzt. Daß Arsenvergiftungen schwere Veränderungen der Darmschleimhaut hervorrufen, interessiert hier nicht. Über die Bedeutung der Minimalbestandteile der Mineralwässer, der Schwermetalle, der Borsäure, Kieselsäure usw. kann nichts ausgesagt werden. Die Menge des Sulfids in den Mineralwässern reicht für eine Einwirkung auf den Darm nicht aus.

Von den angeführten Wirkungen der Einzelsalze aus lassen sich die meisten Einflüsse der *Mineralwässer auf den Magen-Darmkanal* ziemlich gut verstehen.

Für osmotische Effekte der Mineralwässer im Darm kommt an sich die Summe aller gelösten Bestandteile in Frage. Doch haben nur die schwer diffundierenden Ionen infolge ihrer schlechten Resorptionsfähigkeit einen praktisch ins Gewicht fallenden, osmotischen Einfluß, der sich in ihrer Anwesenheit auch durch gut resorbierbare Salze verstärkt, weil diese dann schlechter aufgesaugt werden. Die Behinderung der Salzresorption aus Sulfatquellen ist natürlich keine absolute. So werden aus einer sulfatisch erdigen Kochsalzquelle (Oeynhausen) noch merkliche Mengen Ca resorbiert, besonders wenn die Zufuhr in kleinen Portionen stattfindet (181). Antagonistische Einflüsse von freier Kohlensäure und Bicarbonaten, von Ca und Sulfaten spielen in den Mineralwässern eine erhebliche Rolle. *Kochsalzquellen* ergeben entsprechend ihrem gewöhnlich mäßigen NaCl-Gehalt beim Gesunden eine Steigerung, beim Superaciden angeblich eine Herabsetzung der Magensaftbildung (182, 183). Schwierigkeiten entstehen dadurch, daß ein immer vorhandener Gehalt an Bicarbonat und freier CO₂ mit der NaCl-Wirkung interferiert, abgesehen davon, daß der Diät einfluß nicht immer genügend abzutrennen ist. Mit dem Aachener Thermalwasser, das neben Natrium- und Chlorid-Ion nicht unbedeutliche Mengen von Hydrocarbonat, wenig freie CO₂ und sehr wenig Sulfid enthält, ergibt sich bei fraktionierter Ausheberung an Normaciden und Subaciden eine anhaltende Verminderung der Gesamtacidität, bei Superaciden folgt einer kurz dauernden Herabsetzung ein starker Säureanstieg. Durch stündliches Trinken von 100 ccm lassen sich die Säurewerte dauernd tiefhalten (184). Eine abführende Wirkung kommt den Kochsalzquellen nicht in nennenswertem Maße zu. Einfache *Säuerlinge* verstärken die Magensaftabsonderung, auch den prozentualen HCl-Gehalt des Magensaftes und verkürzen die Ausscheidungszeit des Magens. Auch die Bildung der Darmsekrete wird verstärkt (185, 186). *Alkalische*, d. h. bicarbonathaltige Mineralwässer können ähnliche Einflüsse haben, wenn sie viel freie CO₂ enthalten. Rein alkalische Quellen neutralisieren den Magensaft, hemmen die HCl- und Pepsinbildung ebenso wie die Saftsekretion im ganzen, heben den reflektorischen Pylorusverschluß auf und fördern die Motilität des Magens. Die Pankreassekretion wird gehemmt, die Gallenmenge soll zunehmen. Eine abführende Wirkung wird nicht regelmäßig beobachtet (187). *Glaubersalz-* und *Bittersalzquellen* hemmen die Pepsinverdauung. Die abführende Wirkung ist bei Bittersalzquellen stärker als bei Glaubersalzwässern und nimmt mit steigender Konzentration der Sulfate zu. Eine hypertonische Glaubersalzquelle mit einer Gesamtkonzentration entsprechend einer Gefrierpunktsdepression von etwa 1,8° C erzeugt in einer Menge von 600 ccm Durchfälle, von einer ungefähr isotonischen Glaubersalzquelle sind 1200 ccm nötig; ein hypotonischer Brunnen ist unter Umständen wirkungslos. Bei der hypertonischen Quelle erscheint alles zugeführte Wasser mit dem Stuhl wieder, bei der isotonischen werden zwei Drittel resorbiert (188). Diese Beobachtungen unterscheiden sich nicht wesentlich von solchen, die an reinen Sulfatlösungen gemacht wurden. Bei der Röntgenpassage des Magen-Darmkanals nach Zufuhr von 625 ccm einer Sulfatquelle, die gleichzeitig Cl und Ca enthält, ergab sich bei klinisch unzuverlässiger Wirkung zunächst eine Beschleunigung des Dünndarmtransports, meist auch der Passage durch die proximalen Colonteile. Nach 9 Stunden findet sich Steigerung des Dickdarmtonus, nach 24 Stunden aber Herabsetzung desselben mit massiger, gleichmäßiger Füllung des Dickdarms. Die erste Phase, die öfter unmittelbar

nach Einführung des Mineralwassers in den Magen mit großen Reizwellen über Dünndarm und proximale Colonabschnitte einsetzt, ist ein Ausdruck der motorisch-neurotropen Wirkung des Wassers. Diese Wirkung wird verstärkt durch die vermehrte Füllung des Darms und der von ihr bedingten Steigerung der Peristaltik. In der zweiten Phase macht sich ein dämpfender Einfluß, wahrscheinlich der Kalksalze, geltend. Das beschriebene Bild wurde mit verschiedenen Sulfatquellen in gleicher Weise gefunden (189). Viel studiert ist der Einfluß sulfathaltiger Quellen auf Leber und Galle. Mit Karlsbader Wasser wurde am Fistelhund und beim Menschen eine gesteigerte Austreibung von Blasen-galle gefunden, während das erdig-muriatisch-sulfatische Mondorfer Salz eine Verminderung der Gallenmenge bei gesteigerter Konzentration hervorruft (190). Auch eine Steigerung der Gallenabgabe seitens der Leber unter Einfluß von Karlsbader Wasser wurde angenommen und damit begründet, daß der Bilirubin Spiegel im Blut auch beim Gesunden sinkt (191, 192). Diese Beobachtung steht allerdings im Widerspruch mit fast allen anderen Feststellungen über den Einfluß der Sulfate und der sulfathaltigen Brunnen auf die Gallenabgabe. Das Karlsbader Wasser soll auch entzündungswidrig auf die Gallenblase wirken (193). Die Pankreassekretion wird gehemmt. Wie bei reinen Sulfatlösungen ist bei den Sulfatquellen die wesentliche Bedeutung in der Erzeugung flüssiger Entleerungen ohne Beeinträchtigung der Nahrungsresorption zu sehen. Schädigungen der Darmschleimhaut sind bei den natürlichen Glaubersalzquellen infolge der nie übermäßig hohen Sulfatkonzentration und der Gegenwirkung anderer Ionen wie des Ca nicht zu befürchten, bei den stärker wirkenden Bitterquellen durch geeignete Dosierung mit Sicherheit zu vermeiden. Folge der Flüssigkeitsverluste durch den Darm kann eine Entwässerung des Gesamtorganismus sein. Gewichtstürze bei Fettleibigen am Beginn einer Kur mit Sulfatquellen sind selbstverständlich nicht durch Einbuße an organischer Substanz, sondern durch Wasserverluste bedingt. Wesentlich kann für Fettleibige auch die Beseitigung der sehr häufig vorhandenen Plethora abdominalis sein.

2. Diurese und Salzausscheidung.

Salzzufuhr wird beim Gesunden im allgemeinen mit einer mehr oder weniger prompten und quantitativen *Mehrausscheidung* in erster Linie durch den Harn, weiter durch Darm und Schweißdrüsen beantwortet. So ist es klar, daß sich Salzzufuhr und Mineralwasserzufuhr außer am Digestionstractus an den Ausscheidungsorganen am deutlichsten bemerkbar macht. Nach Aufnahme reinen Wassers kommt es in kürzester Zeit zu einer Wassermehrausscheidung mit dem Harn, die innerhalb 4 Stunden nahezu quantitativ zu sein pflegt. Per os zugeführte NaCl-Lösungen werden in 12—56 Stunden, meist innerhalb 36 Stunden, vollständig mit dem Harn ausgeschieden. Die Wasserdiurese bleibt dabei hinter derjenigen nach Zufuhr reinen Wassers um so mehr zurück, je konzentrierter die NaCl-Lösung ist. So erscheinen nach 1 Liter einer 0,2%igen NaCl-Lösung in 4 Stunden 650 ccm Harn, nach einer 0,9%igen NaCl-Lösung 249 ccm Harn (194). KCl- und CaCl₂-Lösungen können dagegen die Wasserdiurese steigern und bei Hydropischen zur Ausschwemmung führen (195, 196). Die Sulfate beeinflussen die Diurese natürlich nur insoweit, als sie resorbiert werden. Bei günstigen Bedingungen — kleine Mengen mit verhältnismäßig hoher Konzentration — erzeugen sie eine echte Wasserdiurese, die man als Folge einer

Resorptionsbehinderung für Wasser in den Tubuli contorti, als Tubulusdiarrhöe auffaßt (197, 198). Die NaCl-Resorption in den Tubuli wird dagegen durch die Sulfate begünstigt. Bicarbonatzufuhr hemmt die Wasserausscheidung und alkalisiert den Harn. Ebenso die Zufuhr von sekundärem Phosphat. Die Ausscheidung der alkalischen Erden und des Phosphats erfolgt zu einem großen Teil auch durch den Darm, es hängt von dem alkalischen oder sauren Charakter der Kost ab, ob der eine oder andere Weg bevorzugt wird. Wie sich die Salze gegenseitig bei der Elimination beeinflussen, ist nicht nach allen Richtungen ausreichend geklärt, es scheinen aber sicher Abhängigkeiten von Ion gegen Ion zu bestehen. Da es sich dabei weniger um die Ausscheidung, als um Fragen der Elektrolytspeicherung und Verdrängung in den Organen handelt, so soll die Erörterung später erfolgen.

Wiederum läßt sich die Wirkung der *Mineralwässer* auf die *Diurese und die Zusammensetzung des Harns* nach den bekannten Einflüssen ihrer Einzelbestandteile wenigstens teilweise verstehen. Nach Zufuhr schwach mineralisierter Brunnen, nach alkalischen Sauerlingen, rein alkalischen Quellen und muriatischen Wässern ist die Wasserausscheidung in 24 Stunden, die Cl- und N-Elimination im Harn jedenfalls nicht größer als nach Zufuhr entsprechender Mengen von Leitungswasser (199). Dagegen wirken Mineralwässer im allgemeinen stärker diuretisch als Kochsalzlösungen gleicher Konzentration und Menge, wohl infolge und auch in quantitativer Abhängigkeit von ihrem Gehalt an K, Ca und vielleicht auch an freier CO₂ (200, 201). Im akuten Trinkversuch ist nach Aufnahme alkalischer Mineralwässer eine Verminderung der Wasser- und der Cl-Ausscheidung festzustellen, wobei der Harn alkalischer wird. Erdige Brunnen dagegen steigern die Diurese und die Cl-Ausscheidung und rufen eine saure Reaktion des Harns hervor (200), was durch Bildung unlöslicher Erdcarbonate im Darm genügend erklärbar ist. Ähnliche Resultate ergeben sich auch bei längeren Trinkperioden und konstanter Kost im Vergleich mit entsprechenden Süßwasservorperioden und Aufstellung einer vollständigen Mineralbilanz. Die Ca-Ausscheidung vermindert sich, die Mg-Elimination wird vermehrt, besonders durch erdige Quellen (202). Allerdings sind die Beobachtungen nicht einheitlich (203). Bei Besprechung des Salzhaushalts wird erst genauer darauf einzugehen sein. Die Reaktion des Harns hängt auch von der Art der Mineralwasserzufuhr ab. Zweimal 600 ccm eines erdigen Brunnens bewirken eine Aciditätszunahme, während 1200 ccm des gleichen Wassers auf einmal getrunken eine Alkalisierung des Harns veranlaßten (203). Die N-, Harnstoff- und Harnsäureausfuhr dürfte auch bei den erdigen Quellen der Elimination nach Leitungswasser entsprechen (203), wenn auch über Veränderungen berichtet worden ist (200). Reine Bittersalzquellen steigern die Ca-Ausfuhr. Nicht nur die Menge des jeweils zugeführten Mineralwassers, sondern auch die Schnelligkeit des Trinkens hat auf die Ausscheidung Einfluß: die gleiche Menge einer erdig-sulfatischen Kochsalzquelle ergab langsam in 1 Stunde getrunken, Diuresesteigerung unter Mitbeteiligung der Cl- und Harnstoffausscheidung, rasche Zufuhr in 1/4 Stunde dagegen Durchfall und Verminderung der Phosphatelimination im Harn (204). Auffallende Ergebnisse erhielt MOLITOR (205) mit einer sulfathaltigen Schwefelquelle. Im akuten Versuch ergab sich bei Hunden und Kaninchen eine der Harnstoffwirkung ähnliche Diuresesteigerung, die auf Sulfate und Thiosulfate bezogen werden könnte.

Bei mehrtägiger Verfütterung des Schwefelwassers stellte sich eine Diurese-überhöhung ein, die nicht unmittelbar, sondern mit Intervall nach der Flüssigkeitszufuhr einsetzt und diese um mehrere Tage überdauert. Bei gestörtem Wasserhaushalt ist die Wirkung besonders deutlich. Sie hängt nicht vom Sulfid ab, da sie auch mit altem, H₂S-freiem Brunnen erzielt wurde. Auch Wildwässer können, wahrscheinlich durch ihren Gehalt an freier CO₂, eine stärkere Diurese als Leitungswasser hervorbringen (206).

3. Salzhaushalt und Mineralwässer.

Sind die Folgen der Salz- und der Mineralwasserzufuhr auf die Harnausscheidung einigermaßen klar, so bestehen um so größere Schwierigkeiten für die Erkennung ihrer Wirkung auf die Funktion der inneren Organe und den Gesamtorganismus. Gerade auf diese Einflüsse konzentriert sich aber das Interesse, denn was der Arzt meist von einer Trinkkur erwartet, ist nicht oder nicht nur eine unerhebliche, mit Bicarbonat ebenso erzielbare Neutralisation des Magensaftes, eine vielleicht ganz nützliche Beschleunigung und Verflüssigung der Darmentleerungen und eine Steigerung der Harnmenge unter Änderung des Salzgehaltes im Harn, sondern das sind Beeinflussungen der verschiedensten Krankheitsabläufe, rheumatischer Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten, Steinleiden, der Erscheinungen der exsudativen Diathese, allergischer Zustände: Funktionsänderungen der inneren Organe also und ihrer Korrelationen im und zum Gesamtorganismus. Um über die vorhandenen oder fehlenden Möglichkeiten einer Mineralwasserwirkung in dieser Richtung Klarheit zu bringen, sind zwei präzise Fragestellungen erforderlich: 1. ist es möglich, durch *Salzzufuhr den Salzhaushalt, den Elektrolytgehalt der Gewebe zu ändern* und gelingt dies auch bei Salzzufuhr in der Form der Trinkkur? 2. können oder müssen Änderungen im Elektrolytgehalt der Organe Funktionsänderungen hervorrufen, sind solche nachgewiesen und sind sie unter Trinkkuren festgestellt? Wenn die Zufuhr von Salzen keine andere Folgen hat, als eine prompte Harnausscheidung, die Binnenorgane unbeteiligt und unverändert bleiben, so ist dem Verständnis für einen Einfluß der Brunnenkur, abgesehen etwa von radiumhaltigen, Arsen- und Eisenwässern, der Boden entzogen.

Wenn es auch die Tendenz des Körpers ist, eine Mehrzufuhr von Salzen mit einer Mehrausscheidung, eine Beschränkung in der Zufuhr mit einer Einsparung in der Ausscheidung zu beantworten, und seinen Eigenbestand an Elektrolyten möglichst konstant zu erhalten, so funktioniert diese Regulation doch nicht absolut, sondern mit einer individuell, aber auch für die einzelnen Ionen charakteristisch wechselnden Güte. Daß für den Ionenansatz bestimmte Hormone und Vitamine von maßgebendem Einfluß sind, kann hier nicht weiter erörtert werden, obwohl individuelle und Artunterschiede in der Ionen-speicherung damit zusammenhängen mögen. Auch der saure oder basische Charakter der Ernährung scheint für Retention oder Verlust der Elektrolyte von Einfluß zu sein, ebenso wie sich diese auch gegenseitig in ihrer Bilanz beeinflussen.

Besonders gut scheint die Regulation des Körpers gegenüber der Zufuhr von *Chloriden* zu sein. Wir haben eben schon gesehen, daß beim Gesunden eine einmalige NaCl-Zulage in 12—56 Stunden, meist in 36 Stunden, wieder quantitativ eliminiert wird. LUNDIN und SHARF (207) fütterten einem Schaf

in 43 Tagen 2600 g NaCl (= etwa 60 g pro die) und fanden eine Gesamtausscheidung von 91%, während der Rest mit 4400 g Wasser retiniert wurde. Dabei erhöhte sich der Anionengehalt des Blutes um 5,8%. Beim menschlichen Säugling scheinen NaCl-Zulagen in erheblichem Maß retiniert zu werden, wobei zwischen Salzspeicherung und Körpergewicht keine erkennbare Beziehung besteht (208). Sehr große NaCl-Mengen per os — beim Menschen mehr als 250 g — können tödliche Vergiftungen hervorrufen (209, 210). Die mit einer Azidose verbundenen Vergiftungserscheinungen sind zum Teil osmotischer Natur (211). Da aber bei Mäusen 18%ige NaCl-Lösungen giftiger sind als 24%ige oder 30%ige, dürften wohl außerdem Ionenwirkungen beteiligt sein (212). Wird NaCl in verdünnten Lösungen oder in Mengen von einigen Gramm per os zugeführt, so erhöht sich der Cl-Spiegel des Blutes nur für kurze Zeit bis zur oberen Grenze der Norm oder wenig darüber. Da im Blut der Cl-Bestand also mit Erfolg konstant erhalten wird, die Resorption schnell erfolgt, und die renale Ausscheidung eine Reihe von Stunden erfordert, muß das zugeführte Chlorid zunächst mit oder ohne gleichzeitige Wasserretention in Depots abgelagert und von dort allmählich an die Zirkulation abgegeben werden. Nach PADTBERG (213) und WAHLGREN (214) ist der Chloridgehalt des ganzen Körpers beim Hund nach kochsalzreicher Ernährung um etwa 20% höher als bei kochsalzarmer Kost und kann durch intravenöse NaCl-Zufuhr um ungefähr 15% weiter gesteigert werden. Ein Drittel des gesamten Körperchlorids findet sich in der Haut, die etwa 16% des Körpergewichts ausmacht. Die Beteiligung der übrigen Organe an der Cl-Speicherung ist von wesentlich geringerer Bedeutung, auch gehen die Angaben auseinander. Es scheinen noch Lunge, eventuell auch Niere und Darm in Frage zu kommen. Die Chloridretention wird von anderen Ionen beeinflusst, z. B. durch die Aufnahme von Kalium- und Natriumbicarbonat (215). Doch sind die Verhältnisse noch nicht vollständig geklärt. Über das Verhalten des Natriums während der Chloridspeicherung sind keine sicheren Aussagen möglich. Im allgemeinen werden Natrium und Chlorid in äquivalenten Verhältnissen retiniert werden, doch können nach Untersuchungen, z. B. von MAYER-BISCH (216) Na und Cl im Körper auch verschiedene Wege gehen. Nach 4 wöchentlicher Verfütterung einer 1%igen NaCl-Lösung an Ratten bei konstanter Kost konnte gegenüber mit Süßwasser gehaltenen Tieren kein Unterschied im Na-Gehalt des Blutes, der Haut und einiger innerer Organe gefunden werden (217). Von den übrigen Halogeniden interessiert das auch in Mineralwässern in geringer Menge vorkommende *Bromid* und *Jodid*. Bromid dürfte nach der peroralen Zufuhr das Chlorid in den Organen verdrängen und erscheint vor allem in chloridreichen Geweben. Im Blutserum wurden z. B. neben 0,177% Cl 0,36% Br gefunden (218). Im Magen erscheint Bromwasserstoffsäure. Die wichtigsten Depots sollen weiter Haut, Lunge und Niere sein (219). Die Ausscheidung des Bromids erfolgt sehr langsam, noch etwa 4 Monate nach der Bromsalzzufuhr ist Bromid im Harn nachweisbar (219). Die Kochsalzelimination im Urin erhöht sich nach Aufnahme von Bromalkalien (220, 221). Werden anorganische Jodverbindungen in den üblichen Mengen, die im Verhältnis zum Jodgehalt des Körpers immer erheblich sind, oral zugeführt, so erhöht sich der Jodgehalt des Blutes, und zwar auf Rechnung der anorganischen Komponente eventuell sehr stark, aber nur für etwa 24 Stunden. Die Speicherung findet in erster Linie in der Schilddrüse, in geringerem Maße in den anderen Inkretdrüsen, dagegen

nur unerheblich in den übrigen Organen statt. Die Retention erhält sich in der Schilddrüse für Wochen oder Monate, in den sonstigen Organen nachweislich nur einige Tage (222, 223). Die Ausscheidung durch den Harn beginnt schon wenige Minuten nach der Zufuhr, sie beträgt insgesamt nicht wesentlich mehr als 80% der aufgenommenen Menge (224, 225). Über das Verhalten der *Phosphationen* nach oraler Zufuhr läßt sich noch kein sicheres Urteil abgeben. Außer von Hormonen und Vitaminen scheint die Bilanz wesentlich von anderen Ionen und dem sauren oder alkalischen Charakter der Kost beeinflußt zu werden. Offenbar geht sie vielfach der Ca-Bilanz parallel und einiges kann mit dieser gemeinsam besprochen werden. Über die *Bicarbonat*-, *Carbonat*- und *Sulfatbilanz* nach der Zufuhr der entsprechenden Ionen fehlen die nötigen Unterlagen. Auch über die *Alkalien* und *Erdalkalien* nach oraler Aufnahme sind wir noch nicht genügend unterrichtet. Für Kaliumchlorid konnte an Ratten gezeigt werden, daß die Zufuhr $\frac{1}{2}$ —1%iger Lösungen über längere Zeit eine Anreicherung in einigen Organen mit sich bringt, die auch 48 Stunden nach Beendigung der Salzfütterung noch nachweisbar ist. Die Na- und Ca-Werte der Organe bleiben dabei unverändert. Als Vergleichstiere dienten bei diesen Versuchen Ratten gleicher Abstammung, die bei gleicher konstanter Kost mit Süßwasser gehalten wurden. Wie schon erwähnt, erhält man mit 1%iger NaCl-Lösung keine Veränderung im Na-Gehalt, ebensowenig in den K- und Ca-Werten. Mit der gleichen Versuchsanordnung erwies sich eine 1,2%ige CaCl_2 -Lösung als einflußlos auf den Gehalt der Gewebe an Ca, K und Na. Nach Verfütterung einer Lösung aber, die außer NaCl und CaCl_2 auch Na_2SO_4 und KH_2PO_4 enthielt, wurde eine Vermehrung des Ca-Gehalts in der Milz und dem Herzen und eine Na-Anreicherung in der Leber und im Muskel festgestellt (226). Die individuellen Schwankungen in den Na-, K- und Ca-Werten sind in solchen Versuchen nicht unerheblich und erfordern die Verarbeitung größerer Tierserien gleicher Aufzucht, aber auch große Vorsicht bei der Beurteilung. An der Haut erwies sich z. B. die Aufstellung von Mittelwerten für Na unmöglich. Diese Schwankungen im Kationenbestand der Haut hat — auch für den Menschen — BROWN (227) erstmalig betont und dadurch die Ergebnisse von LUTHLEN in Frage gestellt, die an wenigen Kaninchen gewonnen waren. LUTHLEN (228) fand unter dem Einfluß saurer Haferkost bei seinen Tieren eine negative K- und Ca-Bilanz und Retention von Na und Mg, die mit Erniedrigung der Ca-, Na- und Mg-Werte der Haut einherging. STRANSKI (229) zeigte, daß auch die Phosphatbilanz der Kaninchen bei saurer Haferkost negativ wird. SGALITZER (230) und STRANSKI wiesen dann nach, daß diese Verluste an Ca und Phosphat durch Zufuhr von Karlsbader Mühlbrunnen beseitigt werden können, dagegen nicht durch Zufuhr von Kalk, auch nicht bei gleichzeitiger Bicarbonatverabreichung oder von Phosphaten. Die Veränderung der Bilanz entsprach in ihrer Größe nicht den im Mühlbrunnen enthaltenen Ca- und Phosphatmengen, sondern war stärker. Ähnliche Ergebnisse wie der Karlsbader Mühlbrunnen brachte ein Salzgemisch, das Sulfat und die Kationen in physiologischer Relation enthielt. WIECHOWSKI (231) hat danach besonders hervorgehoben, daß für den Elektrolytansatz gegenseitige Beziehungen der Ionen bestehen. Dabei dürften sowohl die einzelnen Kationen und Anionen je untereinander wie auch Kationen gegen Anionen wirksam sein. Bei wachsenden Schweinen ergibt sich durch Phosphat- und Mg-reiche, Kalkarme Ernährung Magnesiumansatz bei Kalk-

und Phosphatverlusten (232). Zulage von Calcium-Carbonat bewirkt, daß die Mg-Bilanz negativ wird und Kalk wie Phosphat zum Ansatz gelangt. Für den Kalkansatz mußten die Basen in der Nahrung überwiegen. Bei sehr hoher Zufuhr von Ca und Phosphat sinkt Resorption und Ansatz, so daß Kalk- und Phosphormangel auftreten kann (233). Diese Folge darf wohl größtenteils auf die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung von Kalk und Phosphat bezogen werden. Steigerung der Calciumausscheidung durch Magnesiumzufuhr und umgekehrt ist auch beim Menschen festgestellt, auch gegenseitige fördernde Abhängigkeit des Kalk- und Phosphatansatzes, obwohl natürlich Kalkzufuhr bei reichlicher Phosphataufnahme und umgekehrt Kalkphosphatverluste durch den Darm veranlaßt. Auch die Alkaliionen und das Chlorid sind in das Wechselspiel der Elektrolyte einbezogen, wie auch aus den wiedergegebenen Feststellungen der WIECHOWSKISCHEN Schule hervorgeht. Na und K können sich vielleicht bei geeigneten Bedingungen im Körper verdrängen (234). VON NOORDEN (235) sah nach Zufuhr von CaCl_2 und KNO_3 negative Natriumbilanz und Ansatz von Calcium und Kalium. Kaliumzufuhr erhöht bei wachsenden und erwachsenen Ratten die Ausscheidung von Na und Cl im Harn (236). Am Menschen fand OEHME (237, 238) bei kalk- und phosphorreicher Kost durch NaCl-Zulage eine Retention von Ca und P, durch Kaliumchlorid den umgekehrten Effekt; bei kalk- und P-armer Ernährung verschlechtert NaCl-Zulage die Kalk- und P-Bilanz, während Kaliumchlorid die Bilanz zum positiven hin ändert und den Minimumwert der Ca- und Phosphatzufuhr senkt. Natriumbicarbonat wirkt entgegengesetzt wie Natriumchlorid, Kaliumbicarbonat ist wieder Antagonist des doppeltkohlen-sauren Natrons, Mg-Salze bringen Kalium zum Ansatz; Natrium- und Kaliumbicarbonat beeinflussen in verschiedener Weise den Cl-Haushalt. Umgekehrt setzt bei kochsalz- und Ca-armer Kost Zulage von CaCl_2 nicht nur die Ca-Verluste, sondern auch den Cl-Verlust herab, veranlaßt aber starke Einbußen an K und Na. Bei NaCl- und Ca-reicher Ernährung kommt es zur Ca- und Phosphatretention, die Cl-Abgabe im Harn und Stuhl wird durch CaCl_2 -Zulage stark erhöht, es sind erhebliche K-Verluste, aber gleichzeitig Retention von Na zu verzeichnen (239, 240). Der Säurebasenhaushalt wird durch Kochsalz bei basischer Kost in säuernden, bei saurer Ernährung in alkalischem Sinne verändert, während CaCl_2 immer säuernd wirkt. Die ausgiebig geschilderte, gegenseitige Abhängigkeit der Ionen voneinander in ihrer Bilanz und Speicherung geht auch aus den vorhin wiedergegebenen Fütterungsversuchen an Ratten hervor. Inwieweit die Relation Na zu K zu Ca bei der Zufuhr eine Rolle für den Ansatz spielt (241), erscheint unsicher. An den Organen ist dieses Verhältnis jedenfalls nicht hoch zu bewerten, da es von Organ zu Organ sehr erheblichen, von Tier zu Tier nicht unbedeutenden Schwankungen unterworfen ist. Zum Teil mag die Ursache davon sein, daß man selbstverständlich auch bei sorgfältigem Ausbluten der Tiere in den Organanalysen immer wechselnde Beimengungen von Blut und Gewebsflüssigkeit in Kauf nehmen muß. Andererseits sind Bilanzversuche bei den vielen Ausscheidungswegen der Salze und der Notwendigkeit, längere Perioden zu untersuchen, wenig geeignet, kleinere Abweichungen nachzuweisen. Sowohl beim Bilanzversuch wie bei der Organanalyse ist keine Entscheidung zu treffen, ob Elektrolyte mehr weniger inaktiv in Depots eingelagert bzw. aus ihnen abgegeben sind, oder ob das funktionierende Elektrolytmilieu der Gewebe verändert wird. Aufschlußreicher

erscheint noch die Mineralanalyse der Organe, weil sie ein Bild über den Sitz der Veränderungen und über deren Größe im einzelnen Organ gibt und sicher auch wenig intensive Abweichungen, die sich langsam entwickeln, festzustellen erlaubt. Das Verhalten der *Wasserstoff- und Hydroxylionen* bei Zufuhr von außen kann hier nur soweit berücksichtigt werden, als es sich um den Einfluß schwacher Säuren und Basen in verdünnter Lösung, wie sie die Mineralwässer darstellen, auf das Säurebasengleichgewicht handelt. Durch die in Betracht kommenden Säure- und Basemengen kann die aktuelle Reaktion des Blutes sicher nicht verändert werden. Auch für meßbare Einflüsse auf die Alkalireserve und die CO_2 -Spannung liegen die Aussichten nicht sehr günstig, wenn auch die Möglichkeit zur Erzeugung kompensierter Azidosen und Alkalosen zugegeben werden muß. Der Effekt der mit Mineralwässern zuführbaren Alkali- bzw. Säuremengen wird bei pathologischen Azidosen und Alkalosen nicht ausreichend sein. Über den Säurebasenhaushalt der Organe und seine Beeinflussung durch Säure- oder Alkalizufuhr kennen wir keine Befunde, die ein vom Blut prinzipiell abweichendes Verhalten annehmen lassen könnten. Von Bedeutung ist noch das Verhalten des *Eisens*, das in letzter Zeit viel studiert wurde. Am besten resorbiert wird Eisen anscheinend als Ferroion, doch ist sichergestellt, daß auch Ferrisalze, wahrscheinlich nach Reduktion zu Ferrosalzen, in Magen und Darm verwertet werden. Das Verhalten nicht ionisierter Eisenverbindungen interessiert hier in Rücksicht auf unser Thema nicht. Die resorbierten Eisenionen werden teils im Körper retiniert, zum Hämoglobinaufbau verwendet oder als Nichtblutfarbstoffeisen benutzt — Atmungs- oder sonstiges Nutzeisen, Depoteisen —, teils mit den Faeces wieder ausgeschieden. Zwischen Resorption, Nutzung und Ausscheidung erfährt das Ferroion einen komplizierten, mit Oxydationen und Reduktionen verbundenen Kreislauf (242). Jedenfalls ist festgestellt, daß auch von gesunden Individuen oral zugeführtes, anorganisches Eisen für mindestens mehrere Tage retiniert wird (243). Eine Steigerung der Eisenzufuhr hat nicht ohne weiteres eine Erhöhung der Retention zur Folge, ebenso wie eine mehrtägige Zufuhr die Eisenspeicherung nicht beliebig erhöht. So fand sich nach einmaliger Aufnahme von 50, 100, 200 mg Fe als Ferrosulfat beim gesunden Menschen eine Retention von jeweils 14—16 mg, nach 10 Tage langer Fütterung von je 50 mg Eisen als Ferrosulfat betrug die Gesamtspeicherung 25 mg (244). Erwähnt sei noch, daß auch andere, in den Mineralwässern vorkommende Schwermetalle wie Mangan und Kupfer vom Darm resorbiert, anscheinend auch retiniert werden können (245, 246). Über das Verhalten weiterer Minimalbestandteile der Mineralwässer, des Ba, Li, Str, der Borsäure, der Sulfide liegen keine Befunde vor. Mit *Kieselsäure* als SiO_2 , also in der Form, wie sie in den Mineralwässern vorhanden ist, wurde von KOCHMANN (247) bei Ratten keine Retention festgestellt, wohl aber nach Fütterung von kolloidaler Kieselsäure und Kieselsäuretetraglykolester.

Die speziellen Untersuchungen über den Einfluß von *Mineralwässern* auf die *Elektrolytbilanz* sind spärlich. Erwähnt sind schon die Ergebnisse der WIECHOWSKISCHEN Schule, die mit Karlsbader Wasser beim Haferkaninchen die negative Calcium- und Phosphatbilanz in eine positive wenden konnte (230). KELLER (202) fand im Selbstversuch, wie ebenfalls schon kurz erwähnt, bei 7tägigen Trinkperioden mit alkalischen und erdigen Brunnen unter Einhaltung einer konstanten Kost und Analyse von Urin und Stuhl in jedem Fall

gegenüber Süßwasserperioden eine Retention von Ca und eine Ausschwemmung von Mg. Diese letztere überstieg bei Zufuhr der erdigen Quellen den Normalwert um etwa 100%. Der alkalische Brunnen bewirkte eine Retention von Cl und Wasser. Auch in der Phosphat- und Sulfatbilanz traten gewisse Schwankungen auf. Wenn die genannten, speziell balneologischen Untersuchungen auch keineswegs ausreichen und noch manchen Zweifel veranlassen, so sind andererseits doch auch die Resultate mit einfachen und gemischten Salzlösungen und Salzzulagen für die Balneologie ohne weiteres verwertbar, sobald nur die Zufuhr per os und in Mengen erfolgte, die denen der Mineralwässer ungefähr entsprechen. Das ist sowohl bei den Fütterungsversuchen an Ratten als bei den meisten der besprochenen Bilanzversuche der Fall. So scheint nach den vorliegenden Ergebnissen die Möglichkeit zweifellos gegeben, daß bei vollwertiger, konstanter Kost durch Salzzulagen eine Ionenstapelung mindestens vorübergehender Dauer in verschiedenen Organen hervorgerufen wird. Neben der Art der Ernährung spielen gegenseitige Einflüsse der Elektrolyte eine wichtige Rolle. Wenn auch nicht zu entscheiden ist, ob es sich um echten Ansatz oder Bildung von Depots handelt, so hat sich immerhin gezeigt, daß z. B. der Kationengehalt in der Milz, der Leber, der Niere verändert werden kann, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß selbst eine Einlagerung von Elektrolyten in solche Gewebe bedeutungsvoll ist. Kann das Gesagte ohne weiteres im Prinzip auf die Trinkkur mit Mineralwässern angewandt werden, so ergeben sich allerdings praktisch dadurch Bedenken, daß Trinkkuren selten mit wirklich konstanter Diät durchgeführt werden und daß Schwankungen im Mineralgehalt der Nahrung oder im Charakter der Kost von größerem Einfluß sein können als die Mineralwasserzufuhr selbst. Es wird vielleicht eine dankbare Aufgabe der Balneologie sein, für Brunnen gleicher Zusammensetzung Kostformen mit günstigsten Wirkungsbedingungen zu finden. Dann käme die Kurdiät im strengen Sinn gegenüber der heutigen Krankendiät im Kurort mit Recht wieder zur Geltung. Ob sich der Mineralhaushalt beim kranken Menschen der Salz- und Mineralwasserzufuhr gegenüber wesentlich anders verhält als beim normalen Individuum ist völlig ungeklärt, wenn wir von den eigentlichen Erkrankungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels absehen, die für die Balneotherapie wieder nicht in Betracht kommen. Über diese allgemeinen Angaben hinaus kann für das Eisen der Stahlquellen angenommen werden, daß es in einer für die Resorption und Verwertung günstigen Form vorliegt und seine Menge ausreicht, um einen Ansatz zu erzielen. Ob auch die minimalen Eisenmengen vieler anderer Brunnen, Kupfer und Mangan im Mineralstoffwechsel eine Rolle spielen können, steht dahin. Jedenfalls ist ein Einfluß, wie nochmals betont werden soll, nur zu erwarten, wenn die Mengen dieser Schwermetalle in den Mineralwässern neben den in der Nahrung zugeführten in Betracht kommen, unter Berücksichtigung der mehr stoßweisen Zufuhr in den Brunnen und der meist günstigen Resorptionsbedingungen.

4. Wirkungen auf den Stoffwechsel und andere Funktionen des Gesamtorganismus.

Daß *Änderungen im Elektrolytbestand* eines Organes *Funktionsänderungen* zur Folge haben, unter Umständen zum Gewebstod führen, daß Normalfunktion

von Zellen und Organen nur in einer Umgebung mit bestimmter Elektrolytkombination möglich ist, ist ebenso allgemein bekannt, wie daß die Löslichkeit der Zellkolloide, die Permeabilität der Zellmembranen, die Aktivität von Fermenten durch Elektrolyte maßgebend beeinflußt wird. Auch der Ablauf der Immunitätsreaktionen hängt vom Ionenmilieu ab. Alle diese Feststellungen sind im Reagensglas, am isolierten Organ gemacht. Sie haben der Physiologie einen ungeheuren Fortschritt gebracht, nachdem vorher von den Wirkungen der Salze fast nichts als die osmotischen Einflüsse festgestellt waren. Es kam dazu die Erkenntnis von der Verquickung vegetativ-nervöser und mancher hormonaler Regulationen mit dem Elektrolytbestand der Erfolgsorte und des Blutes, wobei das ionale Milieu sich als eine Folge der Regulationen verändert, unter Umständen aber auch Veränderung des Ionenbestandes die Regulation beeinflußt oder beides der Fall ist. Die Möglichkeit, daß die als Folge der Salzzufuhr unter geeigneten Bedingungen auftretenden Schwankungen im Elektrolytgehalt der Organe mit Funktionsänderungen verknüpft sind, ist also gegeben. Doch kann dafür aus theoretischen Überlegungen keine Sicherheit gewonnen werden, weil wir, wie wiederholt betont, nicht wissen, ob die Salze in Depots abgelagert oder in den aktiven Bestand des funktionierenden Gewebes aufgenommen werden. Überblicken wir aber die Literatur über die Folgen der Salzzufuhr für den Gesamtorganismus, abgesehen von der Salzbilanz, so ist das Ergebnis nicht sehr befriedigend. Das kann schon von vornherein festgestellt werden, ebenso aber auch, daß die vorhandenen Untersuchungen sich ziemlich einseitig mit dem Stoffwechsel befassen, der doch nicht die einzige und ausschlaggebende, von außen beeinflussbare Funktion des Körpers ist.

Osmotische Einflüsse von Wasser und Salzlösungen, soweit sie nicht vom Darm aus bedingt sind, sind am Gesamtorganismus nicht mit Sicherheit festzustellen. Möglicherweise kommen sie vor, werden aber so rasch abreguliert, daß sie sich der Beobachtung entziehen. Selbst große Mengen getrunkenen, reinen Wassers rufen keine am Hämoglobingehalt des Blutes meßbare Hydrämie hervor (248). Dagegen nimmt allerdings der gesamte Elektrolytgehalt des Serums ab. Durch die Wasserzufuhr werden Schlackendepots (Harnstoff, NaCl, Sulfat, nicht nennenswert andere Endprodukte) mit dem Harn ausgeschwemmt (249). Beim hungernden Hund wurde durch reichliche Wasserzufuhr eine Erhöhung des Gesamtumsatzes gefunden (250).

Auf den *Gasstoffwechsel* haben *Salze* im allgemeinen keinen erheblichen Einfluß. Durch kohlen saure Alkalien kann der O₂-Verbrauch bei Tieren und beim Menschen bis um etwa 30% erhöht werden (251). Kochsalz, Kalksalze, Phosphate scheinen ganz wirkungslos zu sein. Die Sulfate bewirken durch Steigerung der Darmsekretion unter Umständen nicht sehr gewichtige Erhöhungen des Grundumsatzes (251), bei Überdosierung beeinträchtigen sie eventuell die Energiebilanz durch Verschlechterung der Nahrungsresorption. Der *Eiweißumsatz* wird durch kleinere Mengen NaCl per os nicht verändert, durch größere wohl erhöht. Andere Neutralsalze sollen dagegen Eiweiß sparen. Vom Kaliumnitrat ist das schon lange bekannt. Bei jungen Ratten wurde von TERROINE und REICHERT (252) durch NaCl-Zulage eine Beschränkung der Stickstoffausscheidung um etwa 25%, durch KCl um etwa 4%, durch saures Kaliumphosphat und Kaliumcitrat um etwa 20% erzielt, während Eisencitrat den N-Umsatz um etwa 7% erhöhte. Ein Salzgemisch mit Überwiegen von K senkte

ebenfalls die N-Elimination. Bei wachsenden Schweinen fanden die gleichen Autoren (253) durch NaCl, saures Kaliumphosphat und Kaliumcitrat keine Beeinflussung der N-Elimination, durch KCl eine Einsparung von etwa 10%. Das ganze Gebiet ist noch reichlich unklar. Auch die Frage, ob ein Überschuß von Basen in der Ernährung den Eiweißumsatz einschränkt, ein Säureüberschuß ihn erhöht, ist noch nicht entschieden (254). Über Veränderung des gesamten Stoffumsatzes und -ansatzes durch Salzzulagen ist ebenfalls nicht viel Verwertbares bekannt. Ferrosalze bewirken bei jungen Ratten gesteigertes Wachstum und Gewichtszunahme (255). Besondere Stoffwechselwirkungen eines sogenannten aktiven Eisenoxys: Senkung der N-Ausscheidung bei mehr minder wechselnder C-Elimination und dadurch Steigerung der Relation C : N im Harn, des Harnquotienten (256—258), haben sich so wenig bestätigen lassen wie die pharmakologische Sonderstellung des aktiven Eisens überhaupt (259). Daß Eisenzufuhr bei Anämischen eine Steigerung des Blutfarbstoffgehalts und der Erythrocytenzahl hervorruft, braucht kaum erwähnt zu werden; es haben sich dabei Ferro-, Ferri- und Komplexsalze wie auch organische Verbindungen als brauchbar erwiesen (260), wenn schon nach den früheren Angaben den Ferrosalzen der Vorzug gebührt. Ob die *Blutregeneration* unter Eisen dessen Verunreinigung durch Kupfer allein zugeschrieben werden soll, erscheint noch recht zweifelhaft, wenn auch ein fördernder Einfluß des Kupfers und eventuell des Mangans auf die Blutbildung auch in sehr geringen Mengen vorhanden sein dürfte (245, 246). Kaum Interesse hat für uns die viel diskutierte Beobachtung, daß parenterale Kochsalzinjektionen beim Säugling Fieber erzeugen, während einer Ringerlösung diese Wirkung fehlt. Zahlreiche Untersuchungen sind über den Einfluß von Salzen auf den *Kohlehydrathaushalt* und den Blutzucker vorhanden. Große Mengen Kochsalz oder Natriumsulfat, vor allem freilich intravenös, bewirken eine Hyperglykämie und Glykosurie. Durch Magnesiumsulfat wird die Adrenalinhyperglykämie und Glykosurie gehemmt. Über den Effekt der Ca-Verfütterung gehen die Befunde auseinander: Bei mit Hafer ernährten Kaninchen Steigerung des Blutzuckers und Herabsetzung der Zuckertoleranz. Die gleichen Beobachtungen sind aber bei kalkarmer Kost zu machen. Bei Grünfütterung annähernd die entgegengesetzten Wirkungen (261). Die Verfütterung von Na, Ca, Cl, SO₄ und Phosphat ist beim Kaninchen ohne Einfluß auf Blutzucker und Adrenalinhyperglykämie, K-Salze verändern zwar nicht den Nüchternblutzucker, steigern aber die Adrenalinhyperglykämie (262). Beim diätetisch eingestellten Diabetiker haben Zulagen von Na-, K-, Ca-Salzen keinen Effekt auf den Blutzucker, auf die Stärke der Glykosurie und Ketonurie (263). Die bei ketonämischen Diabetikern unter Insulin auftretende Senkung des Cl-Spiegels im Blut, die mit N-Retention und Erhöhung der Zuckerschwelle in der Niere einhergeht, wird durch NaCl-Zufuhr mit ihren Begleiterscheinungen völlig beseitigt. Natriumbicarbonat und Ammoniumchlorid erweisen sich in solchen Fällen wenig wirksam, es ist offenbar die Zuführung sowohl von Na als Cl nötig (264). Mit KCl wird aber auch über eine Senkung des Blutzuckers bei Diabetikern berichtet, ebenso mit saurem Calciumphosphat eine Verminderung der Glykosurie (265, 266). Die Zufuhr von Kalksalzen erhöht beim Menschen die *Harnsäureausscheidung* (267). Beim Kaninchen wird die Allantoinelimination vermindert — was auf eine Einschränkung der Purinoxidation bezogen wird — und die Harnsäureausfuhr erhöht, letzteres eine spezielle Nierenwirkung des

Kalks. Ähnliche Ergebnisse erzielt man beim Kaninchen durch Verfütterung von Natrium-, Kalium- und Magnesiumsulfat (268, 268 a). Lithiumsalze haben keinen uns bekannten Einfluß auf den Purinhaushalt. Da aber mindestens in der balneologischen Literatur immer noch von einer Uratauflösung im Körper durch Zufuhr von Lithiumsalzen die Rede ist, sei darauf hingewiesen, daß Lithiumurat zwar gut löslich ist, die Bildung des schwer löslichen, sauren Natriumurats aber und dessen Ausfall vom Löslichkeitsprodukt $[Na^+] \times [HU^-]$ abhängt, d. h. von der Konzentration des Na, der Harnsäure und der Reaktion, nicht aber von der gleichzeitigen Anwesenheit geringer Lithiummengen. Auch für die bei der Harnsäure wichtigen Erscheinungen der Löslichhaltung in Übersättigung und der Kolloidbildung kann das Lithium keine Rolle spielen.

Die Folgen, die bei vollwertiger Ernährung orale Zufuhr von Salzen in mittleren Mengen, etwa entsprechend bis 10 g NaCl pro die, hat, müssen im ganzen für den Stoffwechsel als unbedeutend und unsicher bezeichnet werden. Daß bei Salzangelkrankheiten durch Zulage des fehlenden oder eines geeigneten Ersatzsalzes auch Störungen im Stoffwechsel der organischen Substanzen beseitigt werden können, ist selbstverständlich, aber für uns ohne weiteres Interesse.

Wenden wir uns jetzt der Frage zu, ob *andere Funktionen* des Gesamtorganismus als der Stoffwechsel durch *Salzzufuhr* beeinflußt werden. Die Zahl der einschlägigen Untersuchungen ist leider noch gering. Natriumsalze, wie z. B. Natriumcitrat beschleunigt die *Präcipitinbildung*, $CaCl_2$ verzögert sie bei Kaninchen, allerdings geprüft bei parenteraler Applikation (269). Die *Bakterizide* des Blutes wird ebenfalls bei Kaninchen durch intramuskuläre Injektion von Magnesiumsulfat in nicht toxischer Menge gesteigert, Na, K, Ca-Salze sind wirkungslos (270). Nach Injektion von Calciumsalzen und Natriumjodid zeigen Kaninchen eine erhöhte *Phagocytosetätigkeit* ihrer Leukocyten (271). Beim Menschen erwies sich Ca-Glucokonat auch oral wirksam. Manganchlorür erhöht den *antitoxischen Titer* des Serums bei gegen Diphtherie immunisierten Pferden, nicht die Antitoxinbildung gegen Tetanus und Schlangengift. Ebenso erwies sich die Bildung von Präcipitinen und Hämolytinen nicht als beeinflussbar (272). Die subcutane Injektion physiologischer Kochsalzlösung führte bei immunisierten Kaninchen zu einer Steigerung der *Typhusagglutination*, wobei freilich zweifelhaft ist, ob es sich um einen echten Salzeffekt und nicht um die Folge eines Hautreizes handelt (273). $CaCl_2$ schwächt beim Meerschweinchen den *anaphylaktischen Shock* ab, wenn es zwischen Sensibilisierung und Reinjektion täglich in einer Menge von 0,04 g dem Futter beigegeben wird, während 1 g täglich den Shock verstärkt. Vor der Sensibilisierung verfütterter Kalk ist in der Wirkung unsicher (274). Natriumbicarbonatfütterung soll beim Meerschweinchen die lokale anaphylaktische Überempfindlichkeit weitgehend unterdrücken (275). Manganchlorür schützt, unmittelbar vor der Reinjektion appliziert, gegenüber den Kontrolltieren ein Drittel der sensibilisierten Meerschweinchen vor dem anaphylaktischen Shock (276). Daß Kalksalze oral und parenteral bei anaphylaktischen und allergischen Erkrankungen und Idiosynkrasien des Menschen die Erscheinungen ziemlich häufig beseitigen oder mildern, ist bekannt. Eine entzündungswidrige Eigenschaft des Kalks kommt auch am Gesamtorganismus zur Geltung, sie dürfte aber hauptsächlich ein physikalisch-chemischer Einfluß auf die Zellkolloide und weniger ein immunisatorischer Effekt sein. Ob die Zufuhr von Salzen den Verlauf akuter Infektionskrankheiten bei Mensch

und Tier in feststellbarer Weise beeinflußt, ist schwer zu entscheiden. Negativen Ergebnissen stehen neue Beobachtungen gegenüber, nach denen sich bei Mäusen durch Kalk die Resistenz gegen Pneumokokken, durch Magnesium und Calcium gegenüber Streptokokken und Staphylokokken erhöhen läßt (277). Schwere akute Infektionen sind jedenfalls kein günstiger Test für die Wirkung von Salzen auf die Immunitätsvorgänge. Das gilt erst recht beim Menschen, bei welchem angebliche Erfolge von Kalkverabreichung bei Pneumonien, von Magnesiumsulfat (intravenös) bei Streptokokkensepsis und anderen Infekten ohne rechte Überzeugungskraft berichtet werden. Die Wundheilung soll sich durch lokale Alkalianwendung verbessern. Über den Einfluß von Salzen, bzw. eines Säureüberschusses in der Ernährung auf den Verlauf chronischer Infektionskrankheiten wie der Tuberkulose, läßt sich nichts Sicheres sagen. Im ganzen ist ein Effekt von Salzen auf die Immunitätsvorgänge im Gesamtorganismus sehr wahrscheinlich, es mangelt aber noch an einer systematischen Bearbeitung des Gebiets. Die *Gegenwirkung* einzelner Salze gegen bestimmte *Gifte*, z. B. des Eisenoxydhydrats gegen Arsen, des Thiosulfats gegen Blei sind chemische Vorgänge, die keine allgemeineren Schlüsse erlauben. Interessanter sind Untersuchungen französischer Autoren, die zum Teil an Kaninchen und Meerschweinchen, zum großen Teil allerdings an niedrigen Lebewesen eine Entgiftung von Sparteinsulfat durch Mangan und Ca-Bicarbonat, von Pikrotoxin durch Magnesiumcarbonat, von Sublimat durch Zinn- und Eisenchlorür, von Cyankali durch Kobalt- und Nickelsulfat gefunden haben (278). Die Ergebnisse an niederen Lebewesen erlauben natürlich keine weiteren Schlüsse als die schon erwähnten Reagensglasversuche über Elektrolytwirkung überhaupt.

Daß die hormonalen Regulierungen von großem Einfluß auf den Elektrolyt-haushalt sind, untersteht keiner Frage, ebensowenig daß das Ionengleichgewicht der Gewebe für den Effekt der Hormone von Bedeutung sein kann. Die Wirkung, welche die Zufuhr von *Elektrolyten für die hormonalen Vorgänge* hat, ist nur teilweise untersucht. KOBORI (279) hat an Ratten den Einfluß von Kalium und Calcium auf Gewicht und Jodgehalt der Schilddrüse untersucht und fand bei kalkreicher Ernährung ein mittleres Schilddrüsengewicht von 36,3 mg gegen 28 mg ohne Kalkzulage und einen Jodgehalt von 0,72 γ gegen 0,44 γ bei Normaltieren. Bei kaliumreicher Kost beträgt das Schilddrüsengewicht 23,1 mg, der Jodgehalt dagegen ist sehr hoch mit 4,9 γ . Es steigern also Kalksalze den Jod- und damit wahrscheinlich den Thyroxingehalt der Schilddrüse wenig, Kaliumsalze sehr stark. CARRISON (280) sah bei Tauben und Ratten durch Kalkfütterung eine Schilddrüsenvergrößerung mit Kolloidansammlung entstehen. Bei gleichzeitiger oraler Applikation von Schilddrüse und 0,5—1 g Dinatriumphosphat an Ratten fand ABELIN (281, 281a) eine gesteigerte Thyroxinwirkung auf den Grundumsatz, während 0,5—1 g Ca-Carbonat die Stoffwechselwirkung der verfütterten Schilddrüse erheblich verminderte. Auch der durch Schilddrüsenfütterung verursachte Glykogenschwund in der Leber wird durch Kalkzulagen aufgehoben. Daß bei zahlreichen Fällen von Tetanie mit niedrigem Blutkalkspiegel Kalkzufuhr die manifesten Krankheitserscheinungen beseitigt, ist sicher. Auch die anderen Erdalkalien, Mg, Str und Ba können ähnlich wirken, dagegen erhöhen Kaliumsalze und Phosphate die Krampfbereitschaft. Kaninchen weisen nach längerer Zufuhr einer 1%igen CaCl_2 -Lösung eine Eosinophilie des Hypophysen-Hinterlappens auf (282). ZONDEK und BERNHARDT (283) sahen

beim Diabetes insipidus die Wirkung des Hinterlappenextraktes bei Applikation von Kaliumsalz gesteigert, durch Kalk gehemmt. Über Beeinflussung der Insulinproduktion oder Insulinwirkung durch Salzzufuhr ist kaum etwas Sicheres bekannt. Erwähnenswert ist, daß die Insulinhypoglykämie durch Dinatriumphosphat vermindert, durch saures Natriumphosphat verstärkt wird (284), in Übereinstimmung mit Beobachtungen über den Einfluß des sauren oder basischen Charakters der Kost auf die Insulinwirkung. KOBORI (279) bestimmte den Adrenalingehalt in der Nebenniere von Ratten und fand bei kaliumreicher Kost eine Erhöhung von 0,036 mg (0,133%) der Normaltiere auf 0,056 mg (0,220%), während bei Kalkzufuhr eher eine geringe Verminderung eintrat. Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin wird durch gleichzeitige — allerdings meist intravenöse — Kalkverabreichung erhöht, inverse Blutdruckwirkungen zu normalen verwandelt (285). Doch sind auch gegenteilige Beobachtungen verzeichnet (286). Die Stoffwechselsteigerung, die Adrenalin bei Ratten hervorruft, wird durch vorhergehende Kalkfütterung nicht beeinflusst (281). Trotzdem die *Vitamine* in engem Zusammenhang mit dem Elektrolythaushalt stehen, liegt nichts Sicheres vor, daß ihre Wirkung am Gesamtorganismus durch Salzzufuhr verändert oder ihre Mangelerscheinungen wesentlich beeinflusst werden könnten. Die Schwermetalle Zn, Mn und Cu sollen bei vitaminfrei ernährten jungen Ratten einen gewissen Anwuchs ermöglichen, wenn sie in Mengen von wenigen Milligramm dem Futter beigemischt werden (287, 287 a). Auch dem $MgCl_2$ wird eine Wirkung gegen Skorbut und sonstige Mangelkrankheiten zugeschrieben, ebenso soll Ca-Carbonat antiskorbutisch wirken (288, 289).

Von weiteren in Betracht kommenden Wirkungen der Salze ist nicht viel zu berichten. Die Angabe, daß Bromid und Jodid in geringsten Konzentrationen bei der künstlichen Durchblutung des Säugetierherzens die Kranzgefäße erweitern (290), in stärkeren wirkungslos sind, sind auf lebhaften, begründeten Widerspruch gestoßen (291). Sie können daher ebensowenig als Begründung der Jodsalzbehandlung bei der Arteriosklerose dienen wie die angebliche Viscositätsverminderung des Blutes. Kochsalz und Bromalkalien in größeren Mengen erhöhen am Gesamtorganismus die Gerinnungsfähigkeit des Blutes (292). Für manche praktisch erprobte Wirkung der Elektrolytzufuhr (Calcium bei Blutungen, bei Psoriasis usw.) fehlt eine diskussionsfähige, experimentelle Basis.

Im ganzen muß gesagt werden, daß die Einflüsse der Elektrolytzufuhr auf den Stoffwechsel des Gesamtorganismus nicht sehr erheblich und teilweise nicht sehr überzeugend sind. Eine Wirkung auf Immunitätsvorgänge, vegetative und hormonale Regulationen ist wahrscheinlich, aber noch nicht systematisch untersucht. Danach erscheint es nicht sehr aussichtsreich, daß *speziell balneologische Untersuchungen* heute befriedigend aufklären könnten, welche Wirkungen die komplizierten Salzlösungen der Mineralwässer auf den Gesamtorganismus haben. Die experimentelle Balneologie hat sich daher in neuerer Zeit viel damit beschäftigt, so wie die Physiologie zunächst die *allgemeinen biologischen Wirkungen* der ihr vorliegenden, komplizierten Elektrolytlösungen zu untersuchen, Einflüsse auf die physikalisch-chemische Struktur der Biokolloide und der Zelle, auf Fermente, auf Funktionen der Zelle und isolierter Organe. Es braucht kaum erwähnt zu werden, daß jeder, der auf solchem Gebiet mit Sachkenntnis arbeitet, aus seinen Versuchen keine unmittelbaren Schlüsse auf Wirkung und

Anwendung der Mineralwässer am Gesamtorganismus ziehen wird. Aber es ergeben sich Anhaltspunkte, wie sich das Elektrolytmilieu eines bestimmten Mineralwassers vom physiologischen Ionenmilieu unterscheidet und wie sich die Unterschiede an verschiedenen Objekten auswirken. Es zeigt sich vor allem, wie außerordentlich kompliziert das biologische Wertigkeitsbild einer vielfältig zusammengesetzten Salzlösung ist, wie an einem Substrat mehr der eine, an einem zweiten ein anderer Bestandteil zur Geltung kommt und die Wirkung jedes einzelnen in dem Gemisch häufig von dem physiologisch Bekannten abweicht. Prinzipiell unerlaubt ist es gerade nach diesen Untersuchungen, ein Mineralwasser nach einem Bestandteil, überwiege er auch der Menge nach oder in den Wirkungen etwa auf den Darm, zu charakterisieren. Es ist stets die gesamte Elektrolytmischung für den Gesamteffekt verantwortlich. Auf die einschlägigen Versuche ausführlich einzugehen, hat wohl wenig Zweck, weil die Resultate nur für das angezogene Mineralwasser, aber meist keine allgemein verwertbare Bedeutung haben. Untersucht wurde u. a. in Mineralwässern und im Vergleich zu Ringerlösung der isoelektrische Punkt und die Fällbarkeit von Eiweißkörpern, die Quellung von Gelatine und Kaltblütermuskeln, die Lyse von Erythrocyten durch Hypotonie, Chloroform und Alkohol, zahlreiche Fermentprozesse (Amylasen, Zymase, proteolytische Fermente, Lipasen, Oxydase, Katalase, Urease und Urikase). Die Oxydation von Aminosäuren an Tierkohle, Stoffwechsel und Vermehrung von Hefe, Vermehrung von Bakterien, die Entwicklung von Froschlarven, von Weizenkeimlingen und Weinstecklingen. Die Phagocytose. Die Kontraktilität des Kaltblütermuskels. Wirkungen verschiedenster Gifte an Culexlarven (293—302). Es ergaben sich im Vergleich mit Ringerlösung oder in geeigneten Fällen im Vergleich mit anderen Salzlösungen und mit Wasser bei den einzelnen Versuchen Unterschiede nach der einen oder anderen Richtung oder es fehlten Differenzen, wenn die Prozesse nicht elektrolytempfindlich oder das Mineralwasser für den untersuchten Vorgang der Vergleichslösung gleichwertig war. Einspruch muß dagegen erhoben werden, die Beeinflussung etwa eines salzempfindlichen Fermentprozesses durch ein Mineralwasser, sei es auch ein sehr schwach mineralisiertes Wildwasser, als eine Sonderleistung der Quelle zu betrachten und eine Veränderung dieses Salzeinflusses beim ungeschützten Stehen des Mineralwassers auf das Verschwinden einer „Lebenskraft“ zu beziehen, statt auf eine durch CO_2 -Verlust verursachte Reaktionsänderung und den Ausfall von Salzen. Ein Teil der untersuchten Elektrolytwirkungen der Mineralwässer konnte weiterhin auf bestimmte Einzelbestandteile im Rahmen des gesamten Elektrolytmilieus zurückgeführt werden, bei vielen ist das unmöglich. Über die Einflüsse der Mineralwässer auf den Gesamtorganismus sind wir, wie gesagt, nicht sehr gründlich unterrichtet. Der respiratorische Stoffwechsel wird nicht verändert. Beeinflussungen des *Eiweißumsatzes* durch Trinkkur waren bis vor kurzem nicht festgestellt. Neuerdings findet BICKEL (303) m. M. bei Kaninchen durch Mineralwasserzufuhr Veränderungen des Harnquotienten, des Verhältnisses von Harn-C zu Harn-N. Mit alkalischen und erdigmuriatischen Brunnen ergaben sich Senkungen des Harnquotienten, wobei sich die C- und N-Elimination im einzelnen nicht regelmäßig verhielt. Senkung des Harnquotienten ergab sich auch mit Natriumbicarbonat (304), das für die entsprechende Wirkung der alkalischen Quellen verantwortlich gemacht wird. NaCl verändert den Harnquotienten

nicht, der Effekt der erdigmuriatischen Brunnen wird daher auf die Erdalkalien bezogen. Eisenhaltige Quellen (305) erhöhen den Harnquotienten durch eine sehr beträchtliche Reduktion der N-Ausscheidung, während die C-Werte des Harns sich nicht eindeutig verändern. Nach längerem Stehen des Eisenwassers sieht man diese Wirkungen nicht mehr. BICKEL bezieht den Einfluß der Stahlwässer auf ihr aktives Eisen, das an der Luft seine Sondereigenschaften einbüßt. Aus den Schwankungen des Harnquotienten und der Größe der C-Elimination, des sogenannten dysoxydablen Kohlenstoffs werden weitgehende Schlußfolgerungen auf intermediäre Vorgänge im Eiweißstoffwechsel und in den oxydativen Prozessen vorgenommen. So soll die Senkung des Harnquotienten mit alkalischen Quellen eine Verbesserung des Oxydationsvermögens bedeuten und die Wirkung der Brunnen beim Diabetes durch Steigerung der Zuckerverbrennung erklären. Wichtiger als diese kaum beweisbaren Annahmen erscheint die außerordentlich starke, bis 50% gehende Herabsetzung der N-Ausscheidung nach Zufuhr der Stahlbrunnen, nachdem bis dahin eine nennenswerte Beeinflussung des Eiweißumsatzes durch Mineralwässer vergeblich gesucht worden war. Bei wachsenden Ratten fanden KOCHMANN und SEEL (306) durch Stahlwässer einen vermehrten Ansatz. Die Gewichtszunahme ist unter dem Einfluß des Mineralwassers stärker als bei Verfütterung entsprechender Mengen von Ferrosalzen, was aber durch die gleichzeitige Anwesenheit von Arsen ausreichend erklärt ist und nicht die Annahme einer besonders wirksamen Eisenbindung erfordert. Viel hat man sich um eine etwaige Beeinflussung des *Kohlehydrathaushalts* durch Mineralwässer bemüht. MAASE und SALECKER (307) fanden bei leichten Fällen von Diabetes mit dem alkalischen Neuenahrer Wasser Senkung des Blutzuckers und der Glykosurie. Da gleichzeitig Diät verabreicht wurde, sind sie mit ihren Schlußfolgerungen sehr vorsichtig, was durchaus begründet ist. Neuere Untersuchungen unterscheiden sich zum Teil eher durch weitergehende Schlüsse als durch größere Beweiskraft von der genannten. ARNOLDI und Mitarbeiter (308) fanden Senkung des Blutzuckers bei Gesunden und Diabetikern durch Trinken des heißen Karlsbader Mühlbrunnen, doch mußten ähnliche Ergebnisse auch mit heißem Wasser verzeichnet werden. Der Mühlbrunnen soll die Zuckertoleranz erhöhen, die Ketonkörperausscheidung bei leichten Fällen von Diabetes begünstigen, die Alkalireserve und die alveoläre Kohlensäurespannung allmählich erhöhen (308 a). Der erdigmuriatische Salzschrifter Bonifacius ergab ARNOLDI (204) bei raschem Trinken Hyperglykämie und Alkalose, bei langsamem Trinken Hypoglykämie und Azidose. KAUFFMANN-COSLA und Mitarbeiter (309, 310) stellten mit den Karlsbader und Marienbader Glaubersalzquellen ähnliches fest wie ARNOLDI. Sie fanden weiter eine Erniedrigung des Harnquotienten durch Verminderung der C-Ausfuhr bei unveränderter N-Elimination. Die Acetaldehydausscheidung und die Acetonelimination sinkt, auch die Phosphatwerte im Harn nehmen ab. Bei gesteigertem O₂-Verbrauch zeigten die Untersuchten einen Anstieg des R. Q. Die Verminderung des Harnquotienten soll auch bei fortbestehender Zuckerausscheidung eine Verbesserung der Zuckeroxydation bedeuten. Es scheint aber fraglich, ob 3—4tägige Vorperioden immer genügen, um den Einfluß einer Diät auf einen leichten oder mittelschweren Diabetes analytisch festzulegen. Bei Haferkaninchen vermischen GEIGER und KROPP (311) einen Einfluß des Karlsbader Mühlbrunnens auf Blutzucker und Zuckertoleranz, während bei Tieren, die mit Grünfutter und

Kartoffeln gehalten wurden, eine 8tägige Vorbehandlung mit Karlsbader Wasser den Blutzucker herabsetzt und die Kurven der alimentären Hyperglykämie verkürzt und erniedrigt (312). Gleiche Wirkung haben die Kationen des Karlsbader Wassers als Chloride. Am nüchternen Hund mit Angiostomie (313) wurde durch ein alkalisches Mineralwasser die Zuckerabgabe aus der Leber gesteigert, Glykosezufuhr in Mineralwasser führte dagegen zu einer weniger hohen Hyperglykämie als in Nutzwasser. Es könnte danach die Glykogenfixation in der Leber beeinflußt werden. Auf den *Purinstoffwechsel* übt Karlsbader Wasser einen günstigen Einfluß aus, indem es die Purinoxydation hemmt und die Harnsäureelimination durch die Niere anregt, was auf den Kalk- und Sulfatgehalt zu beziehen sein soll (314). Beim Hund vermindert eine erdig muriatische Quelle die Harnsäureausscheidung (315). Mit einer immerhin nicht gerade kalkarmen (etwa 30 mg⁰/₀) Kochsalzquelle wurde eine Beeinflussung des Harnsäurespiegels im Blut von Gichtikern, auch im Verlauf einer ganzen Kur, vermißt (316). Einflüsse der Mineralwässer auf andere Funktionen des Gesamtorganismus als den Stoffwechsel sind nur ganz vereinzelt untersucht. Bei reisgefütterten Tauben verzögerte sich der Ausbruch manifester *Beri-Beris*cheinungen durch Verwendung einer schwach mineralisierten, alkalischen Quelle trotz Gewichtsabnahme und Freßlust um mindestens 14 Tage gegenüber den mit Süßwasser gehaltenen Kontrolltieren (317). Die Zahl der Versuchstiere (4) ist allerdings sehr niedrig. Bei 2 Versuchsserien zu je 12 Tieren erwies sich eine Kochsalzquelle zur Verhütung der Beri-Beri bei Tauben ungeeignet (318). Das alkalische Vichy-Wasser und andere Quellen sollen in Mengen, wie sie zum Trinken verwendet werden, bei parenteraler Applikation den *anaphylaktischen Shock* des Meerschweinchens verhüten (319—321).

Was wir also über die Wirkungen der Trinkkur sagen können, ist *zusammengefaßt* etwa folgendes:

Verhältnismäßig klar sind die Einflüsse der Mineralwässer auf den Magen-Darmkanal, wo je nach der Zusammensetzung Veränderungen der Sekretion und Motilität des Magens, der Sekretion und Motilität des Darms, der Resorption von Wasser und Salzen, nicht dagegen der Resorption von organischen Nahrungstoffen hervorgerufen werden. Die Entleerung der Gallenblase, vielleicht auch die Sekretion des Pankreas und der Leber können beeinflußt werden. Die Darmwirkungen der Mineralwässer haben unter Umständen Folgen für den Wasserhaushalt und in geringem Maß auch für den Krafthaushalt des Gesamtorganismus. Klar sind weiter Änderungen in der Menge und anorganischen Zusammensetzung des Harns und eine durch das Wasser bedingte Ausschwemmung einzelner Schlacken. Über die postresorptiven Wirkungen der Mineralwässer sind wir nicht genügend unterrichtet. Nach den mit einzelnen Salzen und Salzmischungen erzielten, allerdings auch in vieler Hinsicht noch unbefriedigenden Ergebnissen ist es sehr wahrscheinlich, daß durch Brunnenkuren mindestens vorübergehend Veränderungen im Elektrolytbestand des Körpers entstehen können, die sich nicht auf die großen Depots, Knochen und Haut beschränken, sondern auch auf innere Organe erstrecken. Ob es sich dort um passive Ablagerung oder Ansatz handelt, ist nicht entschieden. Die Einflüsse der Salze und Mineralwässer auf den organischen Stoffwechsel sind im allgemeinen nicht erheblich, doch mögen gewisse Wirkungen auf den Eiweißumsatz, den Ansatz, den Kohlehydrat- und Purinhaushalt bei bestimmten

Quellentypen vorhanden sein. Salze haben Bedeutung für Immunitätsreaktionen, hormonale und vegetative Regulationen. Die einschlägigen Untersuchungen benötigen noch vielfacher Ergänzung. Mineralwässer sind nach diesen Richtungen kaum geprüft. Es ist nicht möglich, für die Brunnenkuren heute eine begründete Erklärung ihrer Wirkung auf den Gesamtorganismus zu geben. Die nachgewiesenen und verwertbaren Einflüsse auf den Stoffwechsel erscheinen jedenfalls nicht ausreichend, und es ist unwahrscheinlich, daß die Methodik der Stoffwechselbilanz so verändert werden könnte, um neue Resultate auf unserem Gebiet zu erzielen. Als subjektive, aber nach den vorhandenen Erfahrungen an Salzlösungen immerhin diskutabile Vorstellung kann angenommen werden, daß die orale Zufuhr von Mineralwässern ihren Angriffspunkt (über Veränderungen im Elektrolytbestand der Organe) nicht an deren spezifischen Funktionen selbst, sondern an ihrer hormonalen und vegetativen Regulierbarkeit, an ihrer Reaktionsfähigkeit und an der Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus, seinen Immunitätsvorgängen hat. Dann ist das Wesen der Trinkkur — abgesehen von den Erscheinungen am Magen-Darmkanal, den Wirkungen des Eisens und Arsens — in einer *unspezifischen Leistungsänderung* des Körpers zu sehen. *Unter diesem Gesichtspunkt mündet die Wirkung der Trinkkur und der Bäderbehandlung ineinander* und ihre praktisch immer durchgeführte Kombination erscheint verständlich.

Da die Begriffe des unspezifischen Reizes oder der Leistungsänderung ziemlich vage sind und hier nach Möglichkeit Verschwommenheiten vermieden werden sollen, sei die angegebene Vorstellung an einem Beispiel präzisiert: Es ist sehr unwahrscheinlich, daß durch die Balneotherapie der organische Mangel im Inselapparat eines Diabetikers oder auch die Zuckerverwertung in der Zelle unter Umgehung des Inselsystems beeinflusst wird. Dagegen erscheint es diskutabel, daß die vegetativ-nervöse Steuerung der Inselproduktion und die Steuerbarkeit der Zelle selbst durch Insulin unter der Kur sich allmählich verändert. Solche Veränderungen werden nur ins Gewicht fallen, wenn der Inselapparat noch relativ ausreichend funktioniert, d. h. beim leichten Diabetes. Sie stehen dann etwa in einer Linie mit den umgekehrt wirkenden Einflüssen psychischer Traumen, körperlicher Überanstrengung oder eines Infektes. Weder Insulin noch Diät können durch die Balneotherapie ersetzt werden, der Charakter des Diabetes wird nicht prinzipiell geändert, aber zusätzliche funktionelle Störungen des Stoffwechsels lassen sich beeinflussen. Eine derartige Auffassung vereint sich z. B. mit den Beobachtungen von NOORDENS, der öfter bei leichten Fällen von Diabetes unter konstanter Diät durch eine Kur eine Hebung der Toleranz fand und macht es begreiflich, daß der akute Trinkversuch ohne brauchbares Ergebnis bleibt. Aussichtsreicher wäre es, bei einer durch längere Zeit gleichen Kost vor und nach der Kur mit Dextrosebelastung die Toleranz zu bestimmen. In abgeänderter Weise lassen sich die angeführten Gedankengänge für die kombinierte Bäder- und Trinkbehandlung der Gicht, der chronischen rheumatischen Erkrankungen anwenden, nur daß die Erfolgsmöglichkeiten hier viel gründlichere sind.

IV. Schlußfolgerungen für die Indikationsstellung.

Beschäftigt man sich, ausgehend von den Ergebnissen der experimentellen Balneologie mit dem für den Arzt wichtigsten Teil der Balneotherapie, mit

den *Indikationen*, so zeigt sich schnell, daß hierfür die Empirie noch die wesentliche Rolle spielt. Immerhin deckt sich relativ häufig, was aus theoretischer Überlegung für wahrscheinlich oder was als experimentell bewiesen gelten darf, mit den Angaben objektiv und kritisch eingestellter, klinischer Beobachtung. Als Leitsätze für die Aufstellung der Indikationen können gelten: ungeeignet für die Balneotherapie sind Erkrankungen, bei denen allein eine kausale oder organspezifische Behandlung Erfolg verspricht. Von der Badekur sind Erkrankungen auszuschalten, welche durch die Manipulationen der physikalischen Therapie, von der Trinkkur solche, die durch Wasser- und Salzzufuhr Schaden erleiden. Hauptdomäne für die Balneotherapie sind Erkrankungen, die auch sonst auf Anwendung unspezifischer Reize günstig zu reagieren pflegen. Damit ist nicht gemeint, daß die Balneotherapie durch die chemische Reizkörperbehandlung überflüssig wird oder umgekehrt. Es gibt zahlreiche Fälle, z. B. chronische Gelenkerkrankungen, bei denen die chemische Reizkörpertherapie versagt hat und die Balneotherapie noch einen Erfolg erzielt, wie es umgekehrt nicht selten ist, daß sich nach wirkungsloser Kurbehandlung mit Proteinkörperinjektionen ein Erfolg einstellt, oder daß erst eine Kombination beider Methoden sich nützlich erweist. Über die gezogene Grenze hinaus geht die Bäderbehandlung, namentlich mit CO₂-Bädern, bei Herzkranken durch Einfluß auf die periphere Zirkulation, die Trinkkur mit geeigneten Brunnen bei Magen-Darmerkrankungen, mit Stahl- und Arsenquellen bei sekundären Anämien.

Es kann nicht Aufgabe dieser Abhandlung sein, sich zum Schlusse mit allen in der Balneotherapie aufgestellten Indikationen auseinanderzusetzen. Zweckmäßig wäre freilich eine gründliche Bereinigung des Indikationsgebiets und eine Beschränkung der Balneotherapie auf solche Erkrankungen, wo sie zweifellose Erfolge nachweisen kann und nachweist. Uns scheinen sich folgende Erkrankungen als der Balneotherapie zugänglich herauszuheben: die chronischen, rheumatischen (d. h. nicht spezifisch entzündlichen) Erkrankungen der Gelenke, die Arthrosen, die Gelenkveränderung bei der Gicht. Die rheumatischen (d. h. nicht spezifischen) Erkrankungen der Muskeln (Myositis, Myalgie) und Nervenstämmen (Neuritis und Neuralgie). Mineralquellen verschiedenster chemischer Zusammensetzung (Wildbäder, Kochsalzquellen, Schwefelquellen) und Moore werden mit annähernd gleichen Ergebnissen verwendet. Diese Tatsache und der Umstand, daß die gleiche Quelle bei so verschiedenen Zuständen wie den chronischen Veränderungen nach einem akuten Gelenkrheumatismus und der deformierenden Arthrose der Former vergleichbare Erfolge hervorbringt, spricht außerordentlich dafür, daß die Balneotherapie eine unspezifische Leistungsänderung des Körpers hervorruft. Von den Zirkulationsstörungen kommen für die Bäderbehandlung in erster Linie Zustände leichter Dekompensation oder labiler Kompensation mit Insuffizienzsymptomen bei Belastung in Frage, seien sie die Folge eines Klappenfehlers, einer Herzmuskelschädigung, einer Rhythmusstörung oder eines peripheren Kreislaufschadens. Arteriosklerotische Veränderungen und Blutdrucksteigerung bilden keine absolute Kontraindikation, solange sie nicht ein bedrohliches Ausmaß besitzen. Vorzugsweise verwendet werden Kohlensäurebäder, die die periphere Zirkulation besonders stark verändern. Bei Magen-Darmkrankheiten und Erkrankungen der Darmanhangsorgane dürfte der lokale Effekt der verschiedenen Trinkquellen ausschlaggebend sein. Daneben mag der unspezifische Reiz eine gewisse Rolle spielen. Die Wahl der Quelle

richtet sich nach der vorhandenen Störung, für Obstipationen und Erkrankungen der Leber und Gallenblase werden Glaubersalzquellen bevorzugt. Auch bei Erkrankungen der abführenden Harnwege steht die örtliche Wirkung der Trinkkur im Vordergrund. Nur unterstützender Wert bei leichteren Fällen ist der Balneotherapie bei Stoffwechselkrankheiten zuzumessen. Das gilt für den Diabetes, die Fettsucht und die Gicht. Bei der letzteren steht die Beeinflussung der Gelenkveränderungen weit im Vordergrund, auf sie ist hier nicht angezogen. Bevorzugt sind Glaubersalz- und alkalische Quellen für den Diabetes, Glaubersalz- und Bitterquellen für die Fettsucht, während sich für den Purinhaushalt keine Spezifizierung ausgebildet hat. Nennenswerte Indikationen der Balneotherapie sind weiter chronisch entzündliche Erkrankungen des kleinen Beckens, bei denen die lokale Hyperämie neben dem allgemeinen Reiz eine Rolle spielt, die Skrofulose (für Solbäder), nervöse und allgemeine Erschöpfungszustände, schließlich Anämien (aus erklärlichen Gründen für Eisen- und Arsenwässer). Für manche der sonst als der Balneotherapie zugänglich angegebenen Erkrankungen dürfte weder eine verständliche Begründung noch zuverlässiges empirisches Beobachtungsmaterial vorhanden sein.

III. Untersuchungen über die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß¹.

Von

ROBERT E. MARK - Köln.

Mit 18 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	156
I. Die spezifisch-dynamische Wirkung von Fleisch und einigen bisher untersuchten Eiweißarten	164
a) Verhalten der Wärmemehrung	164
b) Verhalten der Atmung nach Fleisch	182
c) Bedeutung des vegetativen Systems	186
II. Richtlinien zur Untersuchung der Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß	190
III. Die spezifisch-dynamische Wirkung von anderen eiweißhaltigen Nahrungsstoffen, vor allem von Leber	191
a) Eigene Versuche über die Leberwirkung	195
Anordnung	195
Ergebnisse:	
Wärmemehrung nach Leber	198
Atemfrequenz nach Leber	199
b) Weitere in der Literatur mitgeteilte Versuche über Leberwirkung	200
c) Wirkung von Niere, Bries und Milz	209

Literatur.

ABDERHALDEN: (1) Lehrbuch der physiologischen Chemie, S. 541. Wien u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1923.

— (2) Studien über den Einfluß bestimmter Nahrungsarten auf den Gesamtzustand des tierischen Organismus. *Biochem. Z.* **234**, 142 (1931).

— u. GELLHORN: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Wirkungssteigerung von Adrenalin durch Aminosäuren. *Pflügers Arch.* **203**, 42 (1924); siehe auch **199** (1923).

— MESSNER u. WINDRATH: Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief-abgebautem Eiweiß im tierischen Organismus. *Z. physiol. Chem.* **59**, 35 (1909).

ABELIN: (1) Über die Bedeutung der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe. *Klin. Wschr.* **2**, Nr 49, 2221 (1923).

— (2) Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. IV. Über den Mechanismus der spezifisch-dynamischen Wirkung. *Biochem. Z.* **154**, 52 (1924).

— gemeinsam mit K. MRYAZAKI: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. III. Über die Beteiligung der akzessorischen Nährstoffe an der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung. *Biochem. Z.* **152**, 29 (1924).

— und KOBORI: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. VI. Spezifisch-dynamische Wirkung und Kohlenhydratumsatz. *Biochem. Z.* **136**, 1 (1927).

¹ Aus der medizinischen und Nervenlinik der Universität Würzburg (Direktor: Professor Dr. E. GRAFE). Erweiterter Vortrag, gehalten in der Medizinischen wissenschaftlichen Gesellschaft in Köln am 20. Februar 1931.

- ADAMS u. PEMBREY: The influence of muscular exercise upon digestion. *J. of Physiol.* **72**, Nr 1 (1931).
- ARVAY: Die Wirkung von Thyroxin und Präphyson auf Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung nach Thyreoideaexstirpation und bei Avitaminose. *Biochem. Z.* **205**, 433 (1929); siehe auch S. 441.
- AUB, EVERETH u. FINE: Intravenous administration of aminoacids to decerebrate and urethanized cats. *Amer. J. Physiol.* **79**, 559 (1927).
- und MEANS: The basal metabolism and the specific dynamic action of protein in liver disease. *Arch. int. med.* **28**, 173 (1921).
- AUBEL: Über die spezifisch-dynamische Wirkung des Alanins. *Biochem. Z.* **225**, 81 (1930).
- BAHN: Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 8, 315.
- Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung und ihres Verhaltens bei Muskelarbeit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 67 (1927).
- BARCROFT and SHORO: On gaseous metabolism of the liver. *J. of Physiol.* **45**, 296 (1912).
- BAUR: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlenhydrate beim Menschen unter verschiedenen Ernährungsbedingungen. (Habilitationsschrift.) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **164**, 202 (1929).
- BECHER: (1) Über Rest-N-Anhäufungen in der Muskulatur bei nephrektomierten Hunden und über gesteigerten Eiweißzerfall bei völliger Anurie. *Z. exper. Path. u. Ther.* **20**, H. 2 (1919).
- (2) Über den Eiweißzerfall beim nephrektomierten Hund. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **128**, 261 (1919).
- BECKMANN u. MEIER: Über das Säurebasengleichgewicht bei experimentellen Nierenveränderungen. II. Mitt. *Z. exper. Med.* **29**, 596 (1922).
- BENEDICT: Grundumsatz und Perspiratio insensibilis nach neuen Untersuchungen. *Schweiz. med. Wschr.* **53**, 1101 (1923).
- FR. u. C. G. BENEDICT: Perspiratio insensibilis: Ihr Wesen und ihre Ursachen. *Biochem. Z.* **186**, 278 (1927).
- and CARPENTER: Food ingestion and energy transformation. *Carnegie Publ. Washington* **1918**, 261.
- and JOSLIN: Metabolism in severe diabetes. *Carnegie Publ. Washington* **1912**, 176.
- BERNHARDT: Zum Problem der Fettleibigkeit. (Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes. *Erg. inn. Med.* **36**, H. 1 (1929).
- BERNSTEIN u. FALTA: Über den Einfluß der Ernährungsweise auf den Ruhenüchternumsatz bei normalen und diabetischen Individuen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **121**, 95 (1917).
- BETHE: Atmung. Allgemeines und Vergleichendes. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2, H. 1. 1925.
- BIEDL: (1) Beziehungen des Klimas zu den inkretorischen Drüsen. *Verh. klimatol. Tagg Davos* **1925**, 305. Basel: Schwabe.
- (2) Die inkretorisch ausgelösten Variationen des Stoffwechsels. *Verh. 5. Tgg Stoffwechs.-u. Verdgskrkh. Wien* **1926**, 39.
- BLÄTTLER: Untersuchungen über den Stickstoffumsatz in der Muskulatur K-H-armer Tiere. *Biochem. Z.* **221**, 359 (1930).
- BLOTNER u. MURPHY: Wirkung bestimmter Leberextrakte auf den Blutzucker diabetischer Patienten. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1811 (1930).
- BOHNENCAMP: Grundgesetze des Energiewechsels. *Klin. Wschr.* **10**, 1745 (1931).
- BOOTHBY u. BERNHARDT: Stoffwechselanalysen am Gesunden unter verschiedenen Bedingungen. *Z. klin. Med.* **116**, 219 (1931).
- BORNSTEIN: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 37.
- u. HOLM: Gesamtstoffwechsel bei Eiweißzufuhr und spezifisch-dynamische Wirkung. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, H. 48. 1928.
- u. ROESE: Untersuchungen zur spezifisch-dynamischen Wirkung des Glykokolls. *Pflügers Arch.* **223**, 498 (1929).
- und VÖLKER: Über die Schwankungen des Grundumsatzes. *Z. exper. Med.* **53**, 439 (1926).

- BUFANO: Eine neue Funktionsprüfung für die Leber: Die Kurve des Aminosäuregehaltes im Blut (ital.). *Zit. nach RONA. Ber. Physiol.* **60**, 568 (1931).
- CAMPBELL, MITCHELL and POWELL: The influence of exercise on digestion in man. *Guy's Hosp.-Rep.* **78**, 279 (1928).
- CATCART, E. P.: *The physiology of protein metabolism.*, London 1921. 2. Aufl.
- CHI-CHE WANG, STROUSE and SANDERS: Studies on the metabolism of obesity. III. The specific dynamic action of food. *Arch. int. Med.* **34**, 573 (1924).
- CHI-CHE WANG, HAWKS, HUDDLESTON, WOOD and SMITH: The influence of high and low protein diet on the basal metabolism and the chemistry of blood and urine in normal women. *J. Nutrit.* **3**, 79 (1930).
- CHINI, VIRGILIO: Dell'azione dinamica specifica alimentare del fegato. *Biochem. Fer. sper.* **17**, 365 (1930).
- CLAUDE, BERNARD: *Leçons de physiol. opératoire.* Paris 1879.
- CROSETTI, L.: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Leber bei perniziöser Anämie. *Med. Klin.* **1929 I**, 714/715.
- DEUEL, SANDIFORD, SANDIFORD and BOOTHBY: A study of the nitrogen minimum. The effect of sixty three days of a protein free diet on the nitrogen partition in the urine and on the heat production. *J. biol. Chem.* **76**, 391 (1928).
- DICKHOFF nach persönlicher Mitteilung Dr. LASZLOS.
- DIESSELHORST: Über die Zusammensetzung des Fleisches bei verschiedener Ernährung. *Pflügers Arch.* **140**, 256 (1911).
- DU BOIS, EUGENE F.: *Basal metabolism in health and disease.* New York 1924.
- DÜRR: Über die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in der Klinik. *Klin. Wschr.* **4**, Nr 31, 1496 (1925).
- DURIG, TÖGEL u. BREZINA: Über die kohlenhydratsparende Wirkung des Alkohols. *Biochem. Z.* **50**, 296 (1913).
- ECKSTEIN u. GRAFE: Weitere Beobachtungen über Luxuskonsumption und ihre Entstehung. *Z. physiol. Chem.* **107**, 73 (1919).
- EDERER u. WALLERSTEIN: Die spezifisch-dynamische Wirkung und das vegetative Nervensystem. *Klin. Wschr.* **7**, 2298 (1928).
- EHRENBERG: Zusammensetzung der Leber in verschiedenen Altersstufen. *Biochem. Z.* **164**, 175 (1925).
- ELEK u. MOLNAR: Klinische Stoffwechseluntersuchungen (mit besonderer Berücksichtigung der Leberkrankheiten). I. Mitt. *Z. exper. Med.* **51**, 673 (1926).
- u. KISS: II. Mitt. Eiweiß. *Z. exper. Med.* **51**, 752 (1926).
- ENDRES: Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolären CO₂-Spannung. *Biochem. Z.* **132**, 220 (1922).
- EPPINGER, PAPP u. SCHWARZ: *Asthma cardiale.* Berlin: Julius Springer 1924, p. 155.
- ERDT: Die Tagesschwankungen der Kohlensäurespannung der Alveolärluft. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117**, 497 (1915).
- FALTA: Diskussionsbemerkung. Vortrag POLLITZER. *Klin. Wschr.* **3**, 1653 (1924).
- GROTE u. STAEHELIN: Versuche über den Kraft- und Stoffwechsel und dem zeitlichen Ablauf der Zersetzungen unter dem Einfluß verschiedener Ernährung beim Hund. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **9**, 333 (1907).
- FISCHLER: *Physiologie und Pathologie der Leber*, 2. Aufl. 1925.
- und GRAFE: Das Verhalten des Gesamtstoffwechsels bei Tieren mit Eckischer Fistel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **104**, 321 (1911).
- FOLKE, NORD: Étude sur l'influence de quelques dérivés de l'albumine sur la régulation du sucre du sang. *Acta med. scand. (Stockh.)* **65**, 1 (1927).
- FRANK u. SCHITTENHELM: Über die Brauchbarkeit tief abgebauter Eiweißpräparate für die Ernährung. *Ther. Mh.* **26**, 112 (1912).
- FREI, W.: Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. *Z. klin. Med.* **72**, 383 (1911).
- FRERICHS: *Klinik der Leberkrankheiten*, Bd. 1, S. 202. 1858.
- FREUND u. PLAUT: *Zit. bei HÖBER, Lehrbuch der Physiologie.*
- FRÖHLICH u. ZAK: Beeinflussung der Schweißsekretion durch Leberverfütterung. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 24, 726.
- FÜRTH, v.: *Chemie des Muskelgewebes.* OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 4, S. 297. 1925.

- FULL u. HERBST: Über das Verhalten des Grundumsatzes bei verschiedener Kost. *Z. exper. Med.* **48**, 640 (1926).
- GABBE: Über die Bedeutung des Glutathions der Blutkörperchen bei Gesunden und Kranken. *Verh. physik.-med. Ges. Würzburg* **53**, 98 (1928).
- GAEBLER: Animal calorimetry. 18. The specific dynamic action of meat in hypophysectomized dogs. *J. biol. Chem.* **81**, 41 (1929).
- GANTENBERG: Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchung über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht. *Erg. inn. Med.* **36**, 325 (1929).
- GAUTIER: Augmentation des proteines hepatiques sous l'influence de l'alimentation par un mélange de plusieurs acides aminocarboniques de graisse de beurre et de glucose. *Bull. soc. Chim. biol. Paris* **12**, 1382 (1930); *Rona Ber. Physiol.* **61**, 685.
- u. THIERS: Vermehrung von Volumen, Gewicht und Gesamtstickstoff der Leber unter dem Einfluß stickstoffreicher Ernährung (französisch). *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **10**, 537 (1928).
- GEELMUYDEN: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe und ihre Beziehungen zum Grundumsatz beim Diabetes mellitus. *Erg. Physiol.* **24**, H. 1 (1925).
- GEPHART and DU BOIS: The determination of the basal metabolism of normal men and the effect of food. *Arch. int. Med.* **15**, 835 (1915).
- GESSLER u. FRANKE: Untersuchungen über die Wärmeregulation. II. Die chemische Regulation beim Menschen. *Pflügers Arch. Physiol.* **207**, 376 (1925).
- KRAUS u. RETTIG: Studien zur spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. *Verh. dtsh. Kongr. inn. Med.* **1927**, 227.
- GIGGLBERGER: *Zit. bei PENZOLDT.*
- GIGON: Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel und Energieumsatz. *Pflügers Arch. Physiol.* **140**, 509 (1911).
- GLAESSNER: Funktionelle Prüfung der normalen und pathologischen Leber. *Z. exper. Path. u. Ther.* **4**, 336 (1907).
- GOERNER u. HALEY: Die Natur der depressorischen Substanz in Leberextrakten. *Zit. nach RONA, Ber. Physiol.* **54**, 256 (1930).
- GÖTTCHE: (1) Die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung im Kindesalter und während der Pubertät. *Klin. Wschr.* **4**, 2062 (1925).
- (2) *Zit. bei HELMREICH.* Gasstoffwechseluntersuchungen im Kindesalter. Die Pubertätsreaktion. *Mschr. Kinderheilk.* **1926**, 32.
- GRAFE: (1) Beiträge zur Kenntnis der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißkörper. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **118**, 1 (1916).
- (2) Spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. *OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie*, Bd. 6, S. 609. 1926.
- STRIECK u. MARK: *Zit. bei GRAFE:* Die Krankheiten des Stoffwechsels. Berlin: Julius Springer 1931.
- u. DENECKE: Über den Einfluß der Leberexstirpation auf Temperatur und respiratorischen Gaswechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **118**, 249 (1916).
- GRASSHEIM: (1) Stoffwechseluntersuchungen bei BIERMER, I. Grundumsatz und Leberdiät. *Z. klin. Med.* **111**, 601 (1929).
- (2) Diskussionsbemerkung zum Vortrag HERZFELD. *Klin. Wschr.* **9**, 1281 (1930).
- GREISHEIMER u. ARNY: Glykogenformation from amino acids. *Amer. J. Physiol.* **97**, 526 (1931).
- HARI, P.: Beitrag zur spezifisch-dynamischen Wirkung des Fleisches (Eiweißes). *Biochem. Z.* **173**, 26 (1926).
- HASSELBALCH: Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. *Biochem. Z.* **46**, 403 (1912).
- HELMREICH: (1) Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung im Kindesalter. *Z. exper. Med.* **46**, 40 (1925).
- (2) Physiologie des Kindesalters. I. Monogr. *Physiol. Pflanzen u. Tiere.* Berlin: Julius Springer 1931.
- HERZFELD: Der Einfluß von Hypophysenpräparaten und verschiedenen Eiweißkörpern auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. *Klin. Wschr.* **9**, 1280 (1930); *Dtsch. med. Wschr.* **56**, 1558 (1930).

- HIGGINS: (1) The influence of food, posture and other factors on the alveolar carbon dioxide-tension in man. *Amer. J. Physiol.* **34**, 114 (1914).
- PEABODY and FITZ: A study of acidosis in three normal subjects with incidental observations on the action of alcohol as an antiketogenic agent. *J. med. Res.* **34**, 263 (1916).
- HÖBER: *Lehrbuch der Physiologie*, S. 271. 1930.
- HOESSLIN, v.: Zit. bei HERZFELD.
- HOHLWEG u. MEYER: Quantitative Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **11**, 381 (1908).
- HONDA: Fortgesetzte Untersuchungen über den Einfluß von Fleischaufnahme auf den respiratorischen Stoffwechsel nach verschiedener Vorbehandlung von Ratten mit Rücksicht auf die Leberfunktion. *Biochem. Z.* **191**, 13 (1927).
- HORIUCHI: Beiträge zur Gewebsatmung: I. Über den Einfluß der Einnahme verschiedener Nährstoffe und des Zusatzes verschiedener Substanzen auf die Atmung des Lebergewebes. *Mitt. med. Ges. Tokio* **44**, 1198 (1930); *Rona Ber. Physiol.* **60**, 570 (1931).
- JAHN: (1) Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung und die Gesetze des Gasstoffwechsels. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 335 (1928).
- (2) Über die Beeinflussung des Energiestoffwechsels durch vegetative Reaktionen (Habilitationsschrift). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1930**, 166.
- u. STOSSENREUTHER: Die Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung von der Ernährungsweise des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 152 (1928).
- JENEY: The influence of protein free liver and spleen extracts on the blood regeneration and respiratory exchange of anemia rabbits. *J. of exper. Med.* **46**, 689 (1927).
- JOHANNSEN: (1) Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **21**, 1 (1909).
- (2) *Lehrbuch der physiologischen Chemie* von O. HAMMARSTEN, 1926. S. 714.
- KERTI: Zur spezifisch-dynamischen Wirkung verschiedener Eiweißarten. *Klin. Wschr.* **9**, Nr 47 (1930).
- KESTNER: (1) Respirationsapparate für Menschen. *ABDERHALDEN'S Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, 4. Teil, Bd. 10, S. 913 f. 1926.
- (2) Physiologische Variationen des Stoffwechsels. *Verh. 5. Tagg Ges. Stoffwechs.- u. Verdgskrkh. Wien* **1926**, 33.
- KINGS DORF: *Die Pflanzennahrung beim Menschen*. S. 52. Übersetzt. Leipzig 1891.
- KISCH, B.: (1) Beeinflussung der Gewebsatmung durch Aminosäuren. I. Glykokoll und Alanin. *Biochem. Z.* **238**, 351 (1931). II. Die Wirkung von Phenylalamin, Tyrosin, Leucin, Asparaginsäure, Asparagin und Glutaminsäure auf Niere und Leber. *Biochem. Z.* **242**, 26 (1931). III. Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration der Nährlösung auf die Steigerung der Gewebsatmung durch Aminosäuren. *Biochem. Z.* **242**, 436 (1931).
- (2) Omegakatalyse der oxydativen Glykokollspaltung. *Biochem. Z.* **236**, 386 (1931).
- KORAEN: Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **11**, 176 (1901).
- KRAUSS: (1) *Lehrbuch der Stoffwechselmethodik*. Leipzig: S. Hirzel 1928.
- (2) Ruhenuchternumsatz und spezifisch-dynamische Fleischeiweißwirkung bei endogener Magerkeit. *Z. klin. Med.* **112**, 289 (1930).
- u. KÜPPERS: Der Einfluß der Ernährungslage auf die Größe des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung. *Z. klin. Med.* **118**, 64 (1931).
- u. RETTIG: Studien zur spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung. I. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung des normalen erwachsenen Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **163**, 337 (1929).
- KROGH u. LINDHARDT: The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochemic. J.* **14**, 290 (1920).
- KRZYWANEK: Über den Einfluß der parenteralen Zufuhr einiger Aminosäuren auf den respiratorischen Gaswechsel des Hundes. *Biochem. Z.* **134**, 500 (1923).
- KUTHY: Resorption, Blut $\text{NH}_2\text{-N}$ und spezifisch-dynamische Wirkung nach Fleischnahrung. *Pflügers Arch. Physiol.* **225**, 567 (1930).
- LAMI, G. u. G. ACQUAFREDDA: Die spezifisch-dynamische Wirkung als vegetativer Reflex. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **58**, 410 (1930).

- LANDERGREEN: Untersuchungen über die Eiweißumsetzung des Menschen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **1903**, 14.
- LASZLO u. SCHÜRMEYER: Perspiratio insensibilis und Grundumsatz. Z. klin. Med. **116**, 22 (1931).
- LAUTER: Zur Genese der Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 315 (1926).
- LIEBESNY: (1) Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Biochem. Z. **144**, 308 (1924).
— (2) Der Einfluß der Hypophyse auf den Energiestoffwechsel. Physiol. papers dedicated to Prof. Krogh. Copenhagen 1926.
- LIEBESSCHÜTZ, PLAUT u. SCHADOW: Zur Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. I. Pflügers Arch. **214**, 537 (1926). II. u. III. Mitt. Pflügers Arch. **217**, 717 u. 723 (1927).
- LUBLIN: Schriftliche Mitteilung (nicht veröffentlicht).
- LUNDSSGAARD: Über die Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe. I. u. II. Mitt. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **62**, 233, 243 (1931).
- LUSK: Animal calorimetry III., V., VI. J. of biol. Chem. **13**, 27, 155, 185 (1912).
- MAGNUS-LEVY: Über die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflügers Arch. **55**, 1 (1894).
- MANN u. MAGATH: Die Wirkungen der totalen Leberextirpation. Erg. Physiol. I **23** (1924).
- MANSFELD u. HORN: (1) Über die sog. spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. Biochem. Z. **209**, 34 (1929).
— (2) Über die sog. spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. V. Mitt. Die Wirkung von Nahrungsstoffen auf den Stoffwechsel der isolierten Lunge. Biochem. Z. **234**, 257 (1931).
- MARK: (1) Fortgesetzte Versuche über den Einfluß einer mittleren Höhenlage auf die künstliche Hyperthyreoidisation bei Hunden. II. Mitt. Wirkung verschiedener Ernährung. Arch. f. exper. Path. **137**, 143 (1928).
— (2) Die chemische Wärmerregulation bei der Fettsucht. Zugleich ein Beitrag zur Frage ihrer Genese. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 358 (1928).
— (3) a) Untersuchungen über die Nierenfunktion. Zur Kenntnis der Zusammenhänge zwischen Harnstoffwirkung, Diurese und Mineralstoffwechsel. Arch. f. exper. Path. **137**, 143 (1928). b) Zum Studium experimenteller Nierenverkleinerung am Hunde. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **53**, 74 (1928).
— (4) Die spezifisch-dynamische Wirkung der Leber. Klin. Wschr. **7**, Nr 42, 2012 (1928).
— (5) Die Nachwirkung kurzdauernder schwerer körperlicher Arbeit. Arb.physiol. **2**, 129 (1929).
— (6) Die Bedeutung der Organspezifität für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1929**, 523.
— (7) Wirkungen von Milzzufuhr auf den Stoffwechsel. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 149.
— u. REINWEIN: Gaswechseluntersuchungen am Halbnierenhund. Arch. f. exper. Path. **142**, 79 (1929).
- MARX: Milz und Kohlenhydratstoffwechsel. Med. Klin. **1930**, Nr 46, 1728.
- McCLELLAN: Der Einfluß einer einjährigen ausschließlichen Fleischkost bei zwei Menschen. Klin. Wschr. **1**, 931 (1930).
- MEULENGRACHT u. HOLM: Eosinophilie bei Leberdiät. Amer. J. med. Sci. **179**, 199 (1930).
- MEYER: (1) Die spezifisch-dynamische Wirkung des Fleisches beim mit Schilddrüse behandelten Tier. Biochem. Z. **208**, 127 (1929).
— (2) Über die vermehrte Produktion spezifisch-dynamischer Wärme im Anschluß an muskuläre Höchstleistungen (nach Versuchen am Hunde). Arb.physiol. **2**, 372 (1930).
- MEYERHOF, LOHMANN u. MEYER: Über die Synthese des Kohlehydrats im Muskel. Biochem. Z. **157**, 459 (1925).
- MICHAELIS u. SALOMON: Atmung der roten Blutkörperchen, hervorgerufen durch atmungserregende Substanzen. Naturwiss. **18**, 566 (1930).
- MICHAUD: Beitrag zur Kenntnis des physiologischen Eiweißminimums. Z. physiol. Chem. **59**, 405 (1909).
- MOLITOR u. GLAUBACH: Die diuresefördernde Wirkung von Leberextrakt bei niereninsuffizienten Hunden. Wien. klin. Wschr. **42**, 1437 (1929).
- MÜLLER, C.: Untersuchungen über den Einfluß von Leberpräparaten auf den Arbeitsstoffwechsel des Menschen. Biochem. Z. **216**, 85 (1929).

- MÜLLER, FR. v.: (1) Einige Fragen des Stoffwechsels und der Ernährung. (Basel, Antrittsvorlesung.) Klin. Vortr. 17. Leipzig 1900.
- (2) Observations during the period of undernutrition in Germany. Bull. N. Y. Acad. Med., II. s. 2, 502 (1926).
- MULDER: The effect of glycine and alanine upon the oxygen consumption of the heart lung praeparate. Amer. J. Physiol. 93, 675 (1930).
- MULERT: Über spezifisch-dynamische Wirkung bei intravenös zugeführten Aminosäuren. Pflügers Arch. 221, 599 (1929).
- MURPHY u. BLOTNER: Der Einfluß von Lebergaben auf den Blutzucker. J. clin. Invest. 4, 440 (1927).
- NASETT u. PIERCE: The influence of yeast on nitrogen retention in normal and depancreatized dogs. J. of biol. Chem. 87, 41 (1930).
- NEIDHART u. BANNASCH: Zur Kenntnis des Einflusses der Leberdiät auf den gesamten Organismus. Z. klin. Med. 111, 292 (1929).
- NEUBAUER: Intermediärer Eiweißstoffwechsel. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 671. 1928.
- NOTHAAS: Über spezifisch-dynamische Wirkung und Hypophyse. Pflügers Arch. 221, 763 (1929).
- u. MULZER: Zur spezifisch-dynamischen Wirkung der Leber. Klin. Wschr. 8, Nr 23 (1929).
- u. NEVER: Über die spezifisch-dynamische Wirkung an der künstlich durchbluteten Leber. Pflügers Arch. 224, 527 (1930).
- OLSHAUSEN: Hypertonie, Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Zbl. inn. Med. 1930, Nr 43, 850.
- OSBORNE u. MENDEL: Siehe auch zit. bei STEFF.
- PAL: Zur Klinik und Behandlung der perniziösen und der schweren sekundären Anämie. Wien. klin. Wschr. 40, 1343 (1927).
- PAVY: Zit. bei FR. v. MÜLLER.
- PELLEGRINI: Über Veränderungen der Proteine im Serum nach Entleberung. Zit. nach Ronas Ber. Physiol. 59, 602 (1931).
- PENCIER DE, SOSKIN u. BEST: The effect of liver on the bloodsugar level and on the sugar excretion of depancreatized dogs. Amer. J. Physiol. 94, 548 (1930).
- PENZOLDT: Beiträge zur Lehre von der menschlichen Magenverdauung unter normalen und abnormen Verhältnissen. Arch. klin. Med. 51, 535 (1893).
- PFLÜGER: (1) Über den Einfluß der Atemmechanik auf den Stoffwechsel. Pflügers Arch. 14, 1 (1876).
- (2) Über den Einfluß, welchen Art und Menge der Nahrung auf die Größe des Stoffwechsels und der Leistungsfähigkeit ausüben. Pflügers Arch. 77, 425 (1899).
- PLAUT, R.: Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht und Hypophysiserkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 139, 285 (1922).
- POLLITZER u. STOLZ: Untersuchungen zur Pathologie des respiratorischen Stoffwechsels. II. Basislinien für die klinische Verwertung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkungen. Wien. Arch. inn. Med. 9, 307 (1925).
- PORGES: Zit. bei FRÖHLICH u. ZAK.
- PTASZEK u. MALCZYNSKI: Einfluß der Kastration bei Tieren beiderlei Geschlechts auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 89 (1929). Zit. nach Rona Ber. Physiol. 55, 624 (1929).
- RAPPORT: Animal calorimetry XXV. The relative specific dynamic action of various proteins. J. of biol. Chem. 60, 497 (1924).
- and BEARD: The effects of protein split products upon metabolism. Mitteilungsreihe. J. of biol. Chem. 1927—28.
- REINWEIN: (1) Über die Ursachen der Stoffwechselsteigerung nach Eiweißnahrung. Habilitationsschrift. MEMMINGER. Würzburg 1927.
- (2) Beitrag zur spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 1929, 54, 192.
- (3) Untersuchungen über die Einwirkung der Hefenucleinsäure auf den Stoffwechsel. Arch. f. exper. Path. 152, 142 (1930).
- RICHT: C. r. Soc. Biol. Paris 1884, zit. nach BAYER: Die Regulation der Atmung. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2. 1925.

- RINGER and RAPPORT: Animal calorimetry. XXIII. The influence of the metabolism of the nucleic acids on heat production. *J. of biol. Chem.* **58**, 475 (1924).
- ROHRER: Physiologie der Atembewegungen. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie II., Bd. 1, S. 78. 1925.
- ROLLY: Zum Stoffwechsel bei der Fettsucht. *Dtsch. med. Wschr.* **31**, 887; **32**, 917 (1921).
- RONDONI: Die Wirkungen einer an Eiweiß und Purinkörpern überreichen Ernährung bei Ratten. *Arch. Ist. Biochimico Ital* **2**, 243 (1930).
- RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig 1902.
- SCHADOW: Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung bei gesunden Säuglingen im Vergleich mit den Befunden bei Erwachsenen und älteren Kindern. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 50 (1930).
- SCHLEPHAKE: Über die Wirkung geeichter Milzextrakte auf das vegetative System und die Abwehrkräfte des Menschen. *Klin. Wschr.* **9**, 2207 (1930).
- SCHLUMM: Diskussionsbemerkung zum Vortrag MARK. *Verh. dtsh. Kongr. inn. Med.* **1929**.
- u. BRECHMANN: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Leber. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **166**, 362 (1930).
- SCHMITZ u. SIWON: Niere und Aminosäureausscheidung. *Biochem. Z.* **160**, 1 (1925).
- SCHNEIDER u. NIETZSCHKE: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch standardisierten Thymus- und Milzextrakt. *Klin. Wschr.* **9**, 1489 (1930).
- SCHÖPP: Über Nährklystiere mit Eiweißabbauprodukten und deren Einfluß auf den respiratorischen Stoffwechsel und die Wärmeproduktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **110**, 284 (1913).
- SCHROEDER: *Zit. bei HÖBER*, S. 181.
- SEIFERT, A.: Zur spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei Kindern. I. Physiologische Werte. *Arch. Kinderheilk.* **80**, 116 (1927).
- SETH and LUCK: The relation between the metabolism and the specific dynamic action of aminoacids. *Biochemic. J.* **19**, 366 (1925).
- SHIMA, K.: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Eiweißabkömmlingen im Verdauungstrakt. *Biochem. Z.* **237**, 303 (1931).
- SHINMEN (1) Die Beziehung zwischen Leberfunktion und Blutzuckergehalt. III. *Jap. J. of exper. Med.* **7**, 67 (1928).
- (2) Die Beeinflussung des Blutzuckers durch parenterale Beibringung von Leberzellbestandteilen in den Organismus und die Beziehung zwischen Leberfunktion und Blutzuckergehalt. *Zit. RONA, Ber. Physiol.* **51**, 400 (1930).
- SIHLER: On the so-called heatdyspnoea. *J. of Physiol.* **2**, 191 (1879/80). Siehe auch BAYER: Regulation der Atmung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2. 1925.
- SLYKE and MEYER: The fate of protein digestion products in the body. V. The effects of feeding and fasting on the amino-acids content of the tissues. *J. biol. Chem.* **16**, 231 (1913).
- SMITH and WITHBY: Eine Mitteilung über Blutveränderungen bei Leberdiät jugendlicher Rekonvaleszenten. *Lancet* **2**, 277 (1928).
- STAEHELIN: Versuche über Gaswechsel und Energieverbrauch nach Nahrungsaufnahme. *Z. klin. Med.* **66**, 201 (1908).
- STARLINGER: Die Reversion der Hämolyse bei Erkrankungen des roten Blutes und nach Verfütterung von Eisen, Leber und Milz. *Klin. Wschr.* **10**, Nr 30, 1391 (1931).
- STAPP: Die Vitamine. BETHE-EMBDENS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 1153. 1928.
- STICKER: *Zit. bei FR. v. MÜLLER*.
- STIMSON and HRUBETZ: Über die veränderte O₂-Kapazität des Hämoglobins im Blute partiell leberexstirpierter Kaninchen. *J. of biol. Chem.* **78**, 413 (1928).
- STOCKHAUSEN: Beitrag zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung des Hundekörpers. *Biochem. Z.* **22**, 244 (1909).
- STRAUB: (1) Acidosebestimmungen bei Diabetes mellitus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **109**, 223 (1913).
- (2) Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924).
- STRUECK: Untersuchungen über den Gesamtstoffwechsel und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei nephrektomierten Hunden. *Arch. f. exper. Path.* **136**, 349 (1928).

- STRIECK u. MAGENDANTZ: Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, Sitzg 21. Mai 1931.
- SZARKA: Über den Einfluß des Ovarialzyklus auf die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. Pflügers Arch. **225**, 620 (1930).
- TANGL: (1) Die Arbeit der Nieren und die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. Biochem. Z. **34**, 1 (1911).
— (2) Calorimetrie der Nierenarbeit. Biochem. Z. **53**, 36 (1913).
- THANNHAUSER: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- VERZAR: Die Bestimmung des Grundstoffwechsels und der spezifisch-dynamischen Wirkung im Rattenversuch. Pflügers Arch. **222**, 717 (1929).
- VÖLKER: (1) Zur Wirkung des Morphiums auf den Eiweißstoffwechsel. Biochem. Z. **174**, 55 (1926).
— (2) Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung und ihrer Abhängigkeit vom Körperzustand. Z. exper. Med. **75**, 487 (1931).
- VOIT: Über den Einfluß der Kohlehydrate auf den Eiweißverbrauch im Tierkörper. Z. Biol. **5**, 434 (1869).
— u. PETTENKOFER: Über die Produkte der Respiration des Hundes bei Fleischnahrung und über die Gleichung der Einnahmen und Ausgaben des Körpers. Sitzgsber. Akad. Wiss. **1863** **1**, 547.
- WALDBOTT: Über den Einfluß von Säuren, Alkalien und Neutralsalzen auf den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **1924**, 143.
- WEISS and RAPPORT: The interrelation between certain amino acids and proteins with reference to their specific dynamic action. J. of biol. Chem. **60**, 513 (1924).
- WILHELMJ, BOLLMANN and MANN: Studies on the physiology of the liver XVII. The effect of removal of the liver on the specific-dynamic action of amino acids administered intravenously. Amer. J. Physiol. **87**, 497 (1928).
- WILHELMJ and FR. MANN: The influence of nutrition on the response to certain amino acids. Amer. J. Physiol. **93**, 69 (1930).
- WILLIAMS, RICHE and LUSK: Metabolism of the dog following the ingestion of meat in large quantity. J. of biol. Chem. **12**, 349 (1912).
- WILTSHIRE, M.: The influence of tissues and amino acids on the oxidation of adrenalin. J. of Physiol. **72**, 88 (1931).
- WISHART, MACFEAT: The influence of the protein intake on the basal metabolism. J. of Physiol. **65**, 243 (1928).
- WOHLGEMUT: Die Leber. A. Chemie der Leber. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 4, S. 600. 1925.
- WOLFF: Om förekomsten av albumos liknande substanser i blodet. Thèse de Lund 1920.
- YOUMANS and TRIMBLE: Untersuchungen über Ergotamin. III. Die Wirkung von Ergotamin auf den O₂-Verbrauch des normalen, abgerichteten Hundes. J. of Pharmacol. **39**, 201 (1930).
- ZISTERER: Bedingt die verschiedene Zusammensetzung der Eiweißkörper auch einen Unterschied in ihrem Nährwert? Z. Biol. **53**, 157 (1910).
- ZUNTZ: Verdauungsarbeit und spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. Med. Klin. **1910**, 309 u. 351.
— u. MEHRING: Inwiefern beeinflusst Nahrungszufuhr die tierischen Oxydationsprozesse? Pflügers Arch. **15**, 634 (1877).

I. Die spezifisch-dynamische Wirkung von Fleisch und einigen bisher untersuchten Eiweißarten.

a) Verhalten der Wärmemehrung.

Seit VOIT im Jahre 1863 am Hunde eine starke Mehrung des in 24 Stunden aus der Luft aufgenommenen Sauerstoffs bei Fütterung von 1500 g Fleisch gegenüber Fütterung von gemischtem Hundefutter beschrieben hat (+ 19,6%), hat das Problem der Wirkung von Eiweiß und von Nahrung überhaupt auf den

Gaswechsel immer größere Kreise beschäftigt. Bis in dieses Jahrhundert hinein haben bedeutende Schulen von verschiedenen Seiten eine Klärung angestrebt; der Kampf der Schule ZUNTZ für die Verdauungsarbeit gegen die nun wohl allgemein anerkannte Auffassung RUBNERS einer dem Eiweiß spezifischen Wirkung (der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung) ist bekannt. Auch in Amerika beschäftigten sich bedeutende Physiologen mit der Frage und es sind von LUSK und BENEDICT und deren Mitarbeitern wichtige Beiträge geliefert. Die Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung überhaupt und der des Eiweißes im speziellen hat erklärlicherweise auch die Kliniker besonders interessiert (Schule FR. v. MÜLLER, v. KREHL-GRAFE u. v. a.). Daß dieses Interesse im letzten Jahrzehnt noch zugenommen hat, dafür spricht die Tatsache, daß an deutschen Universitäten seit 1924 sich eine ganze Reihe von Habilitationsschriften mit der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung meist des Eiweißes beschäftigen (LIEBESNY 1924, LAUTER 1926, REINWEIN 1927, BAUR 1929, JAHN 1930). Siehe ferner Zusammenfassungen über dieses Gebiet bei GRAFE, THANNHAUSER, vor allem BORNSTEIN und HOLM (Hdb. BETHE-EMBDEN).

So hat sich eine Unmenge wertvolles Material angesammelt. Hier soll zuerst das allen Arbeiten Gemeinsame hervorgehoben werden, um bei der weiteren Bearbeitung des Problems auf den bisherigen einwandfrei festgelegten Ergebnissen praktisch aufbauen zu können. Eine vollständige Erfassung der Literatur liegt nicht in der Absicht der vorliegenden Abhandlung; hier sei auf die erwähnten Zusammenfassungen verwiesen.

Zum Studium der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung hat man in Anlehnung an RUBNERS Untersuchungen am Hunde meist Fleisch verwendet. (Hundeversuche: MAGNUS-LEVY, RUBNER, FALTA-GROTE-STAEHELIN, WILLIAMS-RICHE-LUSK, RAPPORT, MEYER, HARI, MULERT. Katze: PFLÜGER. Ratte: KUTHY, ABELIN, VERZAR, ARVAY, NOTHHAAS. Menschenversuche: MAGNUS-LEVY, ELEK und KISS (Rindfleisch), KORAEN (Schinken), BENEDICT, AUB und MEANS, CHI-CHE WANG, GEPHART und DU BOIS, LAUTER, KRAUSS und RETTIG, POLLITZER und STOLZ (Kalbfleisch)¹.

Für den Hund schwanken die maximalen Steigerungen des Stoffwechsels zwischen 20 und 90%, wobei eine gewisse Abhängigkeit der Höhe der Steigerung von der aufgenommenen Menge zu bestehen scheint. So finden LUSK und Mitarbeiter bei 1200 g Fleisch beim 13,5-kg-Tier 82%, bei 700 g beim 3-kg-Tier 45%; MAGNUS-LEVY bei 400 g 30%; allerdings MEYER bei 300 g beim 11,5-kg-Tier 61%.

Viel zahlreicher sind die Menschenversuche, in denen meist Kalbfleisch, häufig auch Rindfleisch, in Mengen von 130—1000 g verabreicht wurde. In neuerer Zeit wurden von klinischer Seite gewisse Probemahlzeiten zur Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung festgelegt, die meist neben 50—200 g Brot 200 g Fleisch enthielten. Eine genauere Untersuchung der Wirkung verschieden großer Mengen von Beefsteak haben BENEDICT und CARPENTER vorgenommen. Vor kurzem hat KRAUSS die Notwendigkeit der Beziehung der verabreichten Fleischmenge auf die Oberfläche des Körpers der Versuchspersonen und damit einen wichtigen, bisher nicht genügend berücksichtigten Koeffizienten betont.

Jedenfalls hängt auch beim Menschen das Ausmaß der Wärmemehrung in gewissen Grenzen von der Menge des aufgenommenen Fleischeiweißes ab. Das

¹ Die sich nicht über mindestens 3 Stunden erstreckenden Versuche sind nicht berücksichtigt.

zeigen auch die Versuche von GEPHART und DU BOIS, wo bei einer Eiweißmahlzeit von 10,5 g N der maximale Anstieg + 16,5%, bei einer von 23,9 g N (725 g Fleisch) + 28,0% betrug. Sehr deutlich zeigen die Verhältnisse auch die Versuche von HARI am hungernden Hunde. Während im Hunger die mittlere Gesamtwärmeabgabe 270 kg Calorien pro 24 Stunden betrug, fand er nach 200 g Fleisch 308, nach 300 g Fleisch 349 kg Calorien pro 24 Stunden im Mittel mehrerer Versuche.

Ein zweiter Faktor, der für den Ausfall der spezifisch-dynamischen Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung ist, ist *die Art der Vorernährung*. In einer Reihe von Arbeiten konnte HONDA an der Ratte zeigen, daß bei mit Fett vorgefütterten Tieren die spezifisch-dynamische Wirkung von Fleisch beseitigt oder erheblich vermindert wurde, daß bei Kohlehydrat-Vorernährung die normale spezifisch-dynamische Fleischwirkung eintrat und daß es endlich bei vorausgegangenem reichlicher Fütterung mit Fleisch und Pepton zu einer stark ausgesprochenen Wirkung nach Fleischaufnahme kam. Über die spezifisch-dynamische Fleischwirkung bei der Ratte siehe auch ABELIN (S. 178). Bald nach den Rattenversuchen konnten JAHN und STOSSENREUTHER nach etwa 5—7tägigen gleichmäßigen Vorperioden mit verschiedenem N-Gehalt zeigen, daß die spezifisch-dynamische Wirkung einer Probemahlzeit mit 39,3 g Eiweiß beim Menschen nach großen Gaben von Eiweiß in der Vorperiode gesteigert sei (wohl RUBNERS sekundäre spezifisch-dynamische Eiweißwirkung). Auch berichtet McCLELLAN auf Grund seiner Versuche einer einjährigen ausschließlichen Fleischkost bei zwei Menschen am Ende des Jahres von einer etwas stärkeren spezifisch-dynamischen Wirkung von Eiweiß. Versuche von BAUR an der Klinik von MÜLLER gaben den Eindruck, daß die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes nach kohlehydratarmer Vorernährung größer ausfällt als nach kohlehydratreicher. MARK hat 1928 als Grundbedingung für derartige Untersuchungen das mehrtägige Einhalten einer gleichmäßigen eiweißarmen Kost hervorgehoben.

Nach N-Entziehung fanden ELEK und KISS beim Menschen ein Ansteigen der spezifisch-dynamischen Wirkung von 200 g Fleisch. Bei einigen Vegetarianern, deren Nahrungs-N-Gehalt nicht angegeben ist, erhielt BERNHARDT auf sein Fleischprobefrühstück bei den ersten Untersuchungen sehr hohe Werte, die bei der Wiederholung fast durchweg etwas absanken. Ferner ließ sich durch MULERT bei demselben Hunde nach 250 g Fleisch in sehr gutem Ernährungszustande eine wesentlich stärkere O₂-Verbrauchssteigerung feststellen als im schlechteren Ernährungszustande. Während der Drucklegung dieser Abhandlung ist aus der THANNHAUSERSchen Klinik eine eingehende Untersuchung über den Einfluß der Ernährungslage auf die Größe des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung erschienen (KRAUS und KÜPPERS). Die Autoren halten eine Vorschaltung von mindestens 14 Tagen Erhaltungskost für geeignet, um die Streuungen der einzelnen Resultate um den Normalwert einzuschränken.

Auch für die Aminosäuren berichten WILHELMJ und MANN eine Abhängigkeit von der Vorernährung (s. später).

Über den Ablauf der Wärmemehrung nach Eiweißaufnahme bekommt man aus den ganzen vorliegenden Untersuchungen doch ein recht deutliches Bild. Im allgemeinen hält die Wärmemehrung um so länger an, je größere Fleischmengen gegeben sind und sie kann sich bei größeren Mengen über 24 Stunden

erstrecken (Abb. 1). Bei Zufuhr von 200 g Fleisch wurde im allgemeinen der Ausgangswert nach 6—10 Stunden noch nicht wieder vollständig erreicht. Dies ist besonders wichtig, weil dementsprechend quantitative Untersuchungen stets bis zum Erreichen des Ausgangswertes geführt werden müssen, ein eigentlich selbstverständliches Gebot, auf das aber erst neuerdings KRAUSS wieder eindringlich aufmerksam machen mußte.

BIEDL hat in seinem Referate über die inkretorisch bedingten Variationen des Stoffwechsels in Wien 1925 sehr klar die bei klinischen Untersuchungen als spezifisch-dynamische Wirkung bezeichneten Vorgänge einer Kritik unterzogen und schon hervorgehoben, daß man bei einer Untersuchung der nach 1—1½ Stunden eintretenden Anstiegsgröße des Gaswechsels nur von einer Teilkomponente der spezifisch-dynamischen Wirkung sprechen könnte. Er sagt

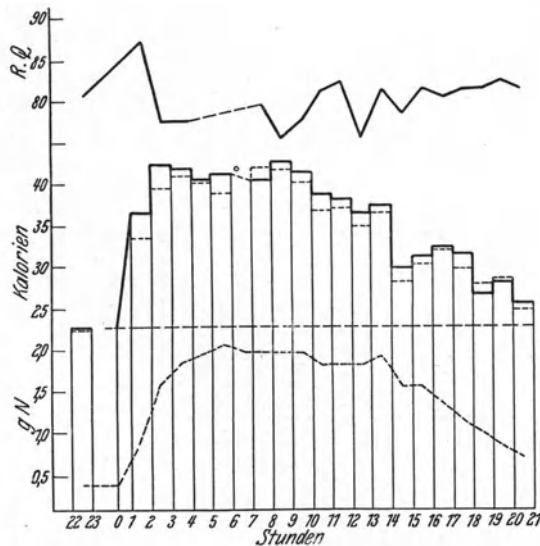


Abb. 1. Respiratorischer Quotient, Gesamtstoffwechsel (— indirekte und - - - - - direkte Calorimetrie) und Stickstoffausscheidung nach 1200 g Fleisch. (Aus DUBOIS Monogr. nach LUSK.)

ganz deutlich, daß man doch darauf sehen müßte, die Bezeichnung spezifisch-dynamische Wirkung für den in der klassischen Stoffwechselphysiologie festgesetzten Begriff zu reservieren. Auf die Wichtigkeit einer mindestens über 6 Stunden erstreckten Untersuchungszeit haben übrigens im Anschluß an GRAFE auch DÜRR und GANTENBERG hingewiesen (siehe auch FALTA).

Der Verlauf der Zunahme der Wärmemehrung und die Lage des Maximums sind nun recht verschieden. Im allgemeinen läßt sich hier sagen, daß das Maximum in der dritten bis vierten Stunde erreicht wird.

POLLITZER und STOLZ fanden den Höhepunkt der Wärmemehrung nach 250 g Fleisch in der dritten bis fünften Stunde bei einem 12 Stunden nüchternen, vorher auf eine Kohlehydratkost eingestellten Individuum.

Der Verlauf der Wärmemehrung kann zweigipfelig sein (JAHN), verläuft aber sehr häufig eingipfelig (s. MAGNUS-LEVY, BENEDICT, KRAUSS und eigene Versuche u. v. a.). Die kurze untenstehende Tabelle 1 und 2 ergibt einen Überblick über

die Dauer der Wärmemehrung nach verschiedenen Mengen Fleisch für Mensch und Hund. Aus ihr ersieht man auch, wie lange im allgemeinen untersucht worden ist und daß eigentlich nur sehr wenige Untersuchungen bis zum vollständigen Erreichen des Ausgangswertes geführt worden sind. Aus der Tabelle ergibt sich ferner, daß man auf Grund der Versuche mit 200g Fleisch nichts aussagen kann über das Verhalten des Nüchternruheumsatzes 24 Stunden nach der Fleischaufnahme. Nur wenige klar diese Frage beantwortende Arbeiten sind mir in die Hände gekommen.

Tabelle 1. Mensch.

Autor	Nahrungsstoff	Menge	In Stunden	
			Ausgangswert erreicht	nicht erreicht
BENEDICT	Beefsteak	unter 150	3 $\frac{1}{2}$	—
„	„	150	5	—
LAUTER	Kalbfleisch	200	6—7	—
BENEDICT	„	200	10	—
KORAEEN	Schinken	200	9	—
MAGNUS-LEVY	Rindfleisch	250	—	7
BENEDICT	Beefsteak	246	—	7 $\frac{1}{4}$
„	„	249	—	über 12
„	„	270	—	10
AUB und MEANS	„	350	—	5
BENEDICT	„	700	—	8 $\frac{1}{4}$
GEPHART und DU BOIS	Fleisch	725	—	8
ROLLY	Geschabtes Fleisch	1000	—	16

Tabelle 2. Hund.

Autor	Nahrungsstoff	Menge	In Stunden	
			Ausgangswert erreicht	nicht erreicht
MEYER	Fleisch	300	—	5 $\frac{1}{2}$
MAGNUS-LEVY	„	400	—	14
RUBNER	„	460	—	12
FALTA-GROTE-STAEHELIN	„	688	15	—
WILLIAMS, RICHE und LUSK	„	700	—	7 $\frac{3}{4}$
WILLIAMS, RICHE und LUSK	„	1200	—	20

Nachdem schon vor längerer Zeit PFLÜGER, RUBNER und MAGNUS-LEVY beim Hunde durch reichliche Eiweißfütterung eine Steigerung des Ruhenüchternumsatzes angegeben haben, berichteten 1917 BERNSTEIN und FALTA für den normalen Menschen, daß durch strenge Kost (250—500 g Fleisch nebst 3 Eiern und 50 g Käse) eine Steigerung des Ruhenüchternumsatzes nicht eintreten muß, wenn die Kost nur mittlere Mengen Eiweiß enthielt, daß aber bei größerem Eiweißgehalt der strengen Kost bedeutende Erhöhung des Ruhenüchternumsatzes zu erzielen ist; hingegen bei Darreichung einer Kostform mit extrem niedrigem Eiweißgehalt der Ruhenüchterngehalt bedeutend unter das gewöhnliche Maß absinken kann. KROGH und LINDHARDT bestimmten den Gesamtumsatz bei einer eiweißarmen Kost, deren Zusammensetzung aus Fett und

Kohlehydraten in weiten Grenzen schwankte. Sie beobachteten dabei, daß der Gesamtumsatz bei einem Ruhequotienten von 0,8—0,9 einen niedrigsten Wert besitzt. Auch ELEK und KISS fanden nach N-Entziehung ein Absinken des Nüchternruheumsatzes. In sehr exakten Versuchen konnten dann FULL und HERBST zeigen, daß reine Kohlehydraternahrung zu einer Steigerung des Gesamtumsatzes gegenüber einer eiweißarmen, hauptsächlich aus Fett und Kohlehydraten zusammengesetzten Kost führen. Bei reiner Fleischernahrung, die über drei Tage durchgeführt wurde, fanden sie eine Erhöhung des Gesamtumsatzes gegenüber den Werten bei gemischter Kost. Dabei stellte sich sehr rasch ein starker Widerwillen gegen die einseitige Kost ein, so daß nicht mehr und weniger als „nur“ 60 g N im Tage eingenommen wurden, also sehr beträchtliche Eiweißmengen. DEUEL, SANDIFORD, SANDIFORD und BOOTHBY beobachteten

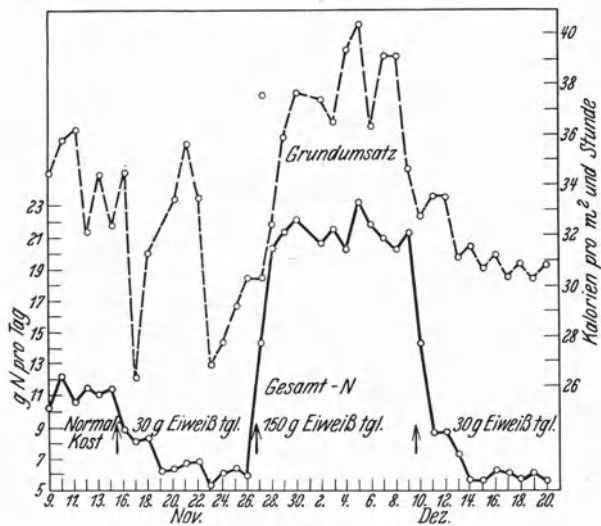


Abb. 2. Nach WISHART: J. of Physiol. 65.

in den ersten acht Tagen einer N-freien Kost ein rapides Absinken des Basalstoffwechsels. Im Anschluß daran fanden sie bei einer eiweißreichen Diät den Gesamtumsatz deutlich über dem Normalwert.

MACFEAT WISHART untersuchte den Grundstoffwechsel bei einer Standardkost, verringerte dann für einige Zeit die Eiweißzufuhr auf 30 g pro Tag, schaltete dann eine Periode mit 150 g Eiweiß (Eier und vorwiegend Fleisch) pro Tag ein und als Endperiode wieder 30 g Eiweiß pro Tag. Dabei zeigte sich ein ganz auffallender Parallelismus zwischen Grundstoffwechsel und Stickstoffausscheidung. Die Calorienzahl pro Stunde und Quadratmeter stieg bei der hohen Eiweißkost von 33—34 Calorien der Vorperiode auf 38—40 Calorien; bei der niedrigsten Eiweißkost lag er zwischen 30 und 31 Calorien (Abb. 2).

An insgesamt sechs gesunden, mit leichter Laboratoriumsarbeit beschäftigten Frauen berichten CHI CHE WANG und Mitarbeiter während gesteigerter N-Zufuhr (2 g Eiweiß pro Kilogramm) und bei herabgesetzter (0,6 g Eiweiß pro Kilogramm) allerdings keine Veränderungen im Gesamtumsatz. Leider war mir bisher das Original der Arbeit nicht zugänglich.

Aus diesen also vorwiegend mit Fleischiweiß ausgeführten Versuchen ergibt sich demnach wohl eine wichtige Abhängigkeit des Energiestoffwechsels von der Stickstoffzufuhr bzw. -ausfuhr. Das würde also im Sinne der Auffassung sprechen, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zum Stickstoffgehalt der zugeführten Nahrung, richtiger des zugeführten Fleischiweißes, in Beziehung stünde. GRAFE (1916) vertritt auf Grund der Versuche mit Aminosäuren diesen Standpunkt allerdings mit einer gewissen Einschränkung. „Heute läßt sich mit Sicherheit nur das eine feststellen, daß bei den meisten der untersuchten Aminosäuren und Amiden der N-Gehalt für ihre spezifisch-dynamische Wirkung eine wichtige, wenn nicht entscheidende Rolle spielt, während ihr Caloriengehalt, wenn überhaupt, erst sekundär in Betracht kommt“. Die Ansicht, daß der N-Gehalt des Eiweißes für die spezifisch-dynamische Wirkung wesentlich sei, wird bis zum heutigen Tage im allgemeinen vertreten, wenn auch gewichtige Tatsachen gegen sie vorgebracht wurden (RUBNER, LIEBESNY aus dem Institute DURIG). Es muß darauf noch zurückgekommen werden.

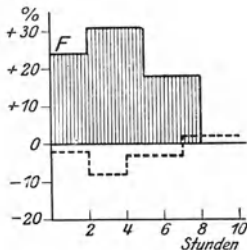


Abb. 3 a. Normalhund.
— Fleisch, - - - - - Harnstoff.

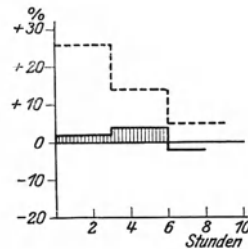


Abb. 3 b. Halbnierenhund niereninsuffizient (Gießen). — Fleisch, - - - - - Harnstoff.

Abb. 3 a und b. Spezifisch-dynamische Wirkung (Respirationskammer).

Sicherlich spielt aber die *Stickstoffausfuhr*, also letzten Endes die Nierentätigkeit, eine wichtige Rolle für den Ausfall der spezifisch-dynamischen Wirkung. Dafür scheinen Versuche mit vollständiger Ausschaltung der N-Elimination durch die Nieren zu sprechen. Im Gefolge beiderseitiger Nierenentfernung bzw. Ureterenunterbindung berichtet STRIECK in Anlehnung an Versuche von TANGL bei Hunden nach Fleischzufuhr eine fortgesetzte Steigerung des Gesamtumsatzes, die, wie die sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung RUBNERS, von Tag zu Tag ansteigt. Doch sind solche Untersuchungen, wie STRIECK auch selbst berichtet, sehr schwierig eindeutig durchzuführen, weil die Tiere schlecht fressen und eingebrachtes Fleisch wieder erbrechen. In den Versuchen von STRIECK findet sich aber die fortschreitende Steigerung der Verbrennungsprozesse, wo das Fleisch nicht mit Sicherheit als behalten bezeichnet wird. Es lassen sich nun grundsätzlich Versuche an nierenlosen Hunden nicht zur Klärung des Einflusses der N-Ausfuhr auf die spezifisch-dynamische Fleischwirkung heranziehen. Denn es handelt sich hier um andere Vorgänge, wie dies MARK und REINWEIN bereits hervorgehoben haben. Einerseits führt Fleischzufuhr schon beim Normalen zu einer Säuerung des Organismus, die aber infolge der verschiedenen Regulationsmechanismen des Säurebasengleichgewichtes nicht direkt in Erscheinung tritt. Andererseits und nicht zuletzt steht der Säurebasenhaushalt unter dem wichtiger regulierenden Einfluß der Nierentätigkeit.

Eine normal auftretende kompensierte Acidose nach Fleisch muß nach Entfernung der Nieren, die an sich auch eine Acidose bedingen kann, zur Dekompensation dieses Zustandes führen. Doch scheint mir auch eine gewisse Störung der Temperaturregulation nach der Nierenentfernung bei dem Ausfall der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung in STRIECKs Versuchen von Bedeutung zu sein. In der Mehrzahl seiner Versuche findet sich nach der Nierenentfernung während der Verdauung von Fleischmengen über 250—300 g eine Abnahme der Rectaltemperatur (bei W 4 bis zu 36,5°). Man muß aber auch bedenken, daß es nach beiderseitiger Nierenentfernung zu einem vermehrten Eiweißzerfall kommt (BECHER).

Im Gegensatz zu den erwähnten Versuchen fand sich an partiell nierenverkleinerten Hunden eine wesentliche Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung selbst von großen Fleischmengen (2 Pfund) (Abb. 3a u. b). Dieses Resultat erhielten MARK und REINWEIN bei drei Halbnierenhunden. Eine Prüfung der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung an den zu diesen Versuchen eigens gewählten völlig gesunden Tieren war vor der Nierenverkleinerung bei den zahlreichen eindeutigen und stets gleichsinnigen, bereits ausführlich erörterten Versuchen in der Literatur absichtlich weggelassen, stellt auch für die Deutung keinerlei Risiko dar. Leider sind die Temperaturangaben in den Versuchen von MARK und REINWEIN nicht zureichend, um auch hierbei den Einfluß der Temperaturregulierung beurteilen zu können. Wie MARK an anderer Stelle zeigen konnte, besteht bei den Halbnierenhunden eine wesentliche Einschränkung des Harnstoffausscheidungsvermögens und der Harnstoffkonzentrationskraft, also eine Verminderung der N-Ausfuhr.

Es scheint demnach auch der Nierentätigkeit eine Rolle für den Ausfall der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung zuzukommen, zumal ja MARK bei der verkleinerten Niere auch eine gewisse, nur dem Fleischeiweiß zukommende, toxische Komponente feststellen konnte.

Für die Klinik der Blutdruck- und Nierenkrankheiten lassen sich allerdings aus der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung noch keinerlei verwertbare Schlüsse ziehen. Hier kann dagegen die gewöhnliche Grundumsatzbestimmung wertvolle Hinweise geben in der Frage: Nierenbeteiligung oder nicht (OLSHAUSEN an der Klinik VOLHARD).

Bei der großen Mehrzahl der zahlreichen Eiweißbilanzversuche, die in der Literatur zu finden sind, handelt es sich vorwiegend um Untersuchungen mit Fleisch. Allerdings hat schon ABDERHALDEN mit arteigenen Abbaugemischen aus dem ganzen Tiere und MICHAUD durch Ernährung mit arteigenem Hundebrei Unterschiede gegenüber den Eiweißstoffen anderer Tiere festgestellt. Und ZISTERER konnte bei N-äquivalenten Eiweißstoffen verschiedener Herkunft an Hunden für Muskeleiweiß eine etwas günstigere Verwertbarkeit als bei Casein, Aleuronat u. a. vegetabilischen Eiweiß feststellen (s. später OSBORNE und MENDEL). Man darf darum nicht, wenn man Fleischeiweiß untersucht, von Eiweiß sprechen und doch geschieht dies immer wieder, obwohl schon von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen wurde (BORNSTEIN und HOLM, STEPP), daß die einzelnen Eiweißkörper eine verschiedene physiologische Wertigkeit besitzen, die nach STEPP wesentlich von der Aminosäurezusammensetzung abhängt.

In den bisherigen Ausführungen wurde nur im allgemeinen festgestellt, daß der Verlauf der Wärmemehrung abhängig ist von der Menge Eiweiß, die

aufgenommen wurde. Es muß nun aber hervorgehoben werden, daß die Wärmemehrung nur bei größeren Mengen, z. B. von Fleisch, den besprochenen Ablauf zeigt. Schon die mit verschiedenen Mengen Casein erfolgte Untersuchung GIGONs zeigt sehr überzeugend, daß Mengen von 50 g eine nahezu verschwindend kleine Wärmemehrung im Gefolge haben, die nach $4\frac{1}{2}$ Stunden bereits unter den Ausgangswert absinkt, also negativ wird (Abb. 4).

Dabei braucht das Maximum der Stoffwechselsteigerung durch jeweils größere Mengen nur unerheblich beeinflusst zu werden, aber die Dauer der Steigerung

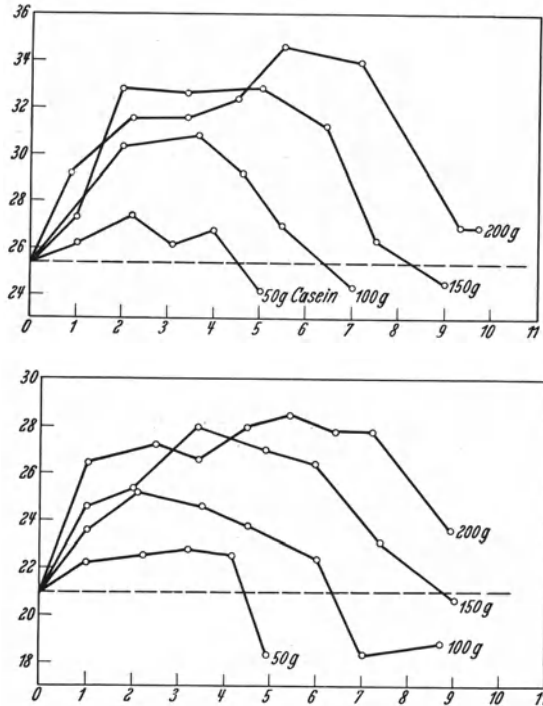


Abb. 4. CO₂-Abgabe und O₂-Verbrauch nach verschiedenen Caseinmengen.
(Aus GIGON: Pflügers Arch. 140.)

wird verlängert, wie dies kürzlich wieder LUNDSGAARD mit steigenden Caseinmengen beim Hunde zeigte.

Auch für 132g Beefsteak konnte BENEDICT ein ähnliches Verhalten nachweisen. Bereits nach 4 Stunden war die Calorienproduktion unter das Ausgangsniveau gesunken.

Das sieht man übrigens ganz ausgesprochen auch an den Versuchen von BERNHARDT, der nach seiner *nur* 100g gekochtes Rindfleisch enthaltenden Probemahlzeit negative Phasen beobachtete (S. 29, Tab. 2 l. c.).

Und neuerdings ließ FR. v. MÜLLER durch BAUR den Einfluß von $\frac{1}{4}$ l Milch und einem rohen Ei = etwa 2,2g N untersuchen, wobei sich ergab, daß die spezifisch-dynamische Wirkung bei geringer Eiweißzufuhr nicht proportional der zugeführten Menge zu sein braucht und unverhältnismäßig klein sein oder ganz fehlen kann.

Ein Absinken des Gaswechsels nach Nahrungszufuhr unter den Nüchternwert im Anschluß an die durch Nahrungszufuhr bedingte Steigerung ist von den verschiedensten Beobachtern in der Folge beschrieben worden (s. GIGON). Da sie auch für die spezifisch-dynamische Fleischwirkung als nahezu charakteristisch angesehen wird, muß das Verhalten der Senkung unter den Nüchternwert noch näher analysiert werden. Eine genaue Durchsicht der gesamten Protokolle über den Verlauf der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung zeigt, daß sich das Absinken unter den Ausgangswert im Verlauf der Fleischverdauung nur bei Aufnahme von kleineren Fleischmengen findet. Es läßt sich im allgemeinen eine Grenze bei etwa 210 g Beefsteak festsetzen. In den zahlreichen Versuchen von BENEDICT und CARPENTER fand sich bei Mengen über 210 g mit und ohne kleine Brotzulagen in den ersten acht Stunden nach der Nahrungsaufnahme niemals ein Absinken. Bei Mengen von 200 g Fleisch, wie sie ja von verschiedenen Untersuchern gegeben wurden, ist das Absinken unter den Ausgangswert immerhin häufiger zu beobachten, wenn auch hierbei vielleicht die verabreichte Brotzulage einen gewissen Einfluß hat.

BENEDICT und CARPENTER:

199 g Beefsteak	+ 38 g Brot	nach 3½ Stunden Absinken.
201 g „	+ 24 g Brot	<i>kein</i> Absinken.
193 g „	+ 20 g Kartoffel	<i>kein</i> Absinken.

IN LAUTERS Versuchen fand sich bei Gaben von 50 g Brot zu 200 g Fleisch in 7 Fällen von 8 ein Absinken unter den Ausgangswert im Verlauf der ersten 6—7 Stunden. Allerdings hat ROLLY nach 200 g Fleisch allein ein einmaliges Absinken beobachtet und findet auch BENEDICT bei 208 g Beefsteak ohne Brot einmal ein Absinken.

Es muß aber daran festgehalten werden, daß bei Mengen über 210 g Fleisch im allgemeinen in den ersten 8—10 Stunden keine Senkung unter den Ausgangswert beobachtet wird. (Als Beispiel diene der Versuch von MAGNUS-LEVY mit 250 g Rindfleisch.) Wir können diese Tatsache durch ein reiches eigenes Material von Untersuchungen der spezifisch-dynamischen Wirkung nach 250 g Rindfleisch, mit nur geringen Brotzulagen (höchstens 15—30 g) über 8—10 Stunden verfolgt, und auf Grund der mir von SCHLUMM in freundlicher Weise zur Verfügung gestellten Versuche mit 250 g Kalbfleisch, über 6 Stunden verfolgt, weitgehend bestätigen. In all diesen Versuchen niemals ein Absinken unter den Ausgangswert. BENEDICT hebt sogar hervor, daß sich auf Grund seiner ausgedehnten Untersuchungen für keinen Nahrungsstoff ein sicherer Beleg für eine bleibende Senkung des Energiewechsels ergeben hat. Hier wäre noch weiters zu betonen, daß sich in meinen Fleischversuchen nach 250 g der Nüchternruheumsatz 24 Stunden nach der Fleischaufnahme in der Mehrzahl der Fälle gegenüber dem Ausgangswert erhöht zeigte, was ja in gewissem Sinne nur eine Bestätigung der erwähnten Versuche von MACFEAT WISHART, FULL und HERBST u. a. darstellt. Sieht man sich ihre Ergebnisse daraufhin an, so ergibt sich, daß sich der unter Einwirkung täglicher großer Eiweißmengen gesteigerte Grundumsatz erst nach einer Reihe von Tagen wieder auf ein niedrigeres Niveau einstellt. Man muß also schon aus diesen Gründen bei Untersuchung der spezifisch-dynamischen Wirkung eines Eiweißkörpers eine gewisse Zeit, mindestens aber zwei Tage zwischenschalten, um vergleichbare Ausgangswerte (Nüchternruheumsatzwerte) zu haben.

Die Abhängigkeit der Wärmemehrung nach Nahrungsaufnahme von der Vorerkennung bringt also einen wichtigen Faktor in unser Problem, der in der Versuchsperson selbst gelegen ist.

Hier muß weiters der Einfluß des Alters der Versuchspersonen hervorgehoben werden. Schon TIGERSTEDT und MAGNUS-LEVY haben darauf hingewiesen, daß Kinder und Jugendliche einen verhältnismäßig hohen Gaswechsel haben. KESTNER berichtet neuerdings ein Absinken desselben im hohen Alter. Auch BERNHARDT fand jenseits der 60 Jahre die spezifisch-dynamische Wirkung oft niedrig. GRAFE betont das Fehlen systematischer Untersuchungen für

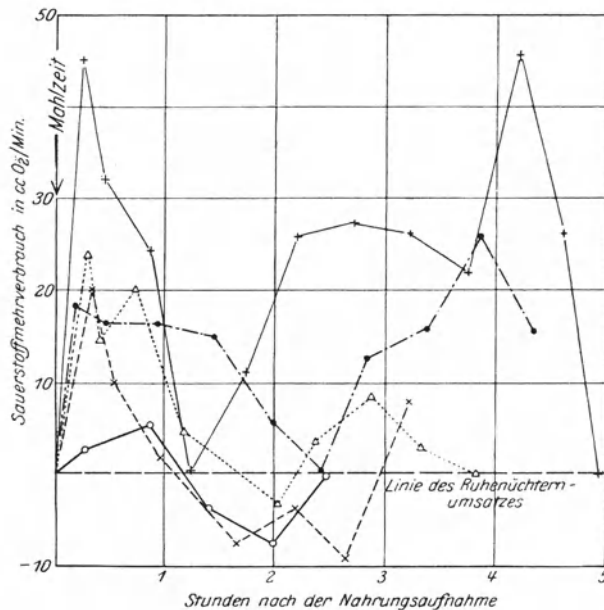


Abb. 5. Verlauf der Sauerstoffverbrauchskurve nach Verabfolgung von $\frac{1}{3}$ l Milch bei Kindern im Alter von 3 bzw. 8, 10, 12 und 14 Jahren. (Nach HELMREICH.)

das Greisenalter. Ganz besonders auffällig ist beim wachsenden Organismus ein Unterschied im Ausfall der spezifisch-dynamischen Wirkung zu finden. Beim Säugling wiesen schon Versuche von RUBNER und HEUBNER, HOWLAND sowie von MURLIN und HOUBLER darauf hin, daß manchmal aber keineswegs immer infolge starken Eiweißansatzbedürfnisses eine verminderte spezifisch-dynamische Wirkung hinsichtlich des Eiweißes bestand (zit. nach GRAFE). HELMREICH konnte mit einer gleichmäßigen Probemahlzeit (325 g Milch) zeigen, daß die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung mit der Größe und dem Gewicht des Kindes parallel gehe. Beim kleinsten Kind betrug die spezifisch-dynamische Wirkung weniger als 1 Calorie, bei den größten 20, ja selbst 33 Calorien. Die Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung beruht nach HELMREICH auf einer geringeren absoluten Höhe, sowie einer geringeren zeitlichen Dauer der Stoffwechselsteigerung beim Kleinkinde (siehe Abb. 5).

Bei Kindern im Alter von 8—14 Jahren hat SEIFERT mit der ZUNTZ-GEPPERTSchen Apparatur die Wärmemehrung nach 150 g Rindfleisch (gebraten

in 20 g Butter) untersucht. Bei einzelnen Kindern dauerte es 6—7 Stunden bis zur Rückkehr der Verbrennungsvorgänge zum Ausgangswert. Bei der Mehrzahl der Kinder trat die maximale Wirkung in der dritten Stunde ein. Der maximale Anstieg der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung schwankte zwischen 17 und 25%. Auch fand er eine Regelmäßigkeit in der Beziehung zur Körperoberfläche. Je größer die Oberfläche, um so größer die spezifisch-dynamische Fleischwirkung (gleich HELMREICH). Niemals wurden bei diesen Fleischmengen am Kinde Senkungen unter den Ausgangswert gefunden. Auch GÖTTSCHE berichtet an gesunden Kindern im Alter von 8—12 Jahren eine geringe spezifisch-dynamische Wirkung.

Eine Eigentümlichkeit im Kindesalter soll sich um die Zeit der Pubertät zeigen. GÖTTSCHE fand bei Verabreichung des LIEBESNYschen Frühstücks (200 g Fleisch + 100 g Brot) bei Beginn der Pubertät den Gesamtumsatz in der Hälfte der Fälle deutlich erhöht, die alimentäre Kraftwechselsteigerung dagegen in drei Viertel aller Fälle stark herabgesetzt. Allerdings hat er wie LIEBESNY nur nach 60 und 90 Minuten untersucht. Bei Säuglingen fand neuerdings SCHADOW (vor allem bei Neugeborenen und in den ersten Lebenswochen) die spezifisch-dynamische Wirkung bei Verabreichung von Frauenmilch oft so gering, daß sie mit Hilfe der Gaswechseluntersuchung nicht nachgewiesen werden konnte. Bei über 1 Monat alten Säuglingen betrug sie im Durchschnitt 8,5%. Interessanterweise war sie bei künstlichen Milchmischungen höher.

Die Ursache der niedrigen spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung im Kindesalter ist noch keineswegs geklärt, wenn auch natürlich der Ansatz des wachsenden Organismus mit eine Rolle spielt.

Eine exakt wissenschaftliche Prüfung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung eines Stoffes muß selbstverständlich das zu untersuchende Nahrungsmittel ohne Zusatz anderer, den Energiewechsel in eigenem Ausmaße beeinflussender Nährstoffe auf seine spezifisch-dynamische Wärmemehrung erforschen, wie es ja die Stoffwechselphysiologen seit jeher getan haben. (VOIT, RUBNER, MAGNUS-LEVY, BENEDICT, LUSK, DURIG für Kohlehydrate, in neuerer Zeit auch KRAUSS). Werden Zusätze z. B. zu dem zu untersuchenden Eiweißkörper gegeben, dann muß genau das gegenseitige Verhältnis und die Auswirkung verschieden großer Zulagen auf die Wärmemehrung nach dem Eiweißkörper allein festgelegt werden. Kohlehydrate beeinflussen nun sehr stark den Eiweißstoffwechsel und sind seit VOIT als Eiweißsparer bekannt. Nach LANDERGREEN sind kleine Mengen von Kohlehydrate immer notwendig, um die Zersetzungsprozesse „in irgendeiner Weise“ einzuschränken. Da nun von gesunden und vor allem kranken Menschen die etwas großen Fleischmengen manchmal nur mit Widerwillen verzehrt werden, sind von verschiedenen Seiten für die Untersuchung der spezifisch-dynamischen Wirkung von Fleisch Zusätze, meist Brot und Milchkaffee, Zucker, gemacht worden. So wurden Mengen von 50 g Brot bis zu 200 g (PLAUT) verwendet.

BAHN (1926) z. B. verabreichte 200 g Rindfleisch in 50 g Fett und 100 g Weißbrot, später allerdings anscheinend nur Fleisch (1927). BERNHARDT gab nur 100 g gekochtes Rindfleisch in 200 ccm Bouillon, 30 g Butter, 100 g Brot und 3 g Kochsalz, GANTENBERG 200 g leicht überbratenes fein gewiegtes Beefsteak und 40 g Butter und 80 g Weißbrot, OLSHAUSEN an der Klinik VOLHARD

250 g Fleisch, 100 g Brot und 50 g Butter. LIEBESNY hatte 1924 200 g gebratenes Kalbfleisch und 100 g Brot verabfolgt.

Leider sprechen alle betreffenden Autoren immer nur von spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung und ziehen ihre Ergebnisse zur Deutung von deren Wesen heran, wobei es sich doch stets um eine kombinierte Kohlehydrat-Eiweißwirkung handelt. Daß größere Lävulosemengen (180 g) den Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung von Fleisch beim Hund stark beeinflussen, zeigt ein Versuch von FALTA, GROTE und STAEHELIN (Abb. 6). Daß die Reaktion kleiner Dextrosemengen (50 g) den Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung von Casein ändert, ergibt sich aus GIGONS Versuchen am Menschen, sowie einem

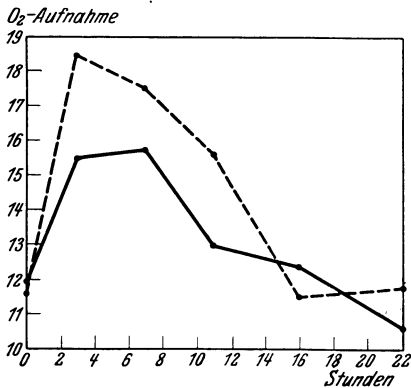


Abb. 6. Wärmemehrung nach Fleisch — — —, nach Fleisch mit Lävulosezusatz — (Nach FALTA, GROTE und STAEHELIN.)

Versuche von STAEHELIN (Einfluß von Reis auf Rororat und Rindfleisch). Bei beiden Autoren fand sich nach Kohlehydratzusatz eine geänderte spezifisch-dynamische Fleischwirkung. Daß die Wirkung von geringen Kohlehydratmengen auf den Energiewechsel sehr vielgestaltig sein kann, zeigen Versuche von JAHN, der sowohl Senkungen wie Steigerungen des O₂-Verbrauches nach 50 g Dextrose beim Menschen beobachtete. So läßt es sich erklären, daß GIGON nach Casein und nur 50 g Dextrose eine stärkere spezifisch-dynamische Wirkung, andererseits FALTA, GROTE und STAEHELIN eine geringere nach 180 g Lävulosezusatz zum Fleisch erzielt

haben; allerdings muß man auch noch bedenken, daß letzterer Versuch am Hunde ausgeführt ist. Untersuchungen über die Auswirkung kleinerer Brotmengen sind mir nicht bekannt, wären aber gerade aus den oben erwähnten Gründen notwendig. So haben die amerikanischen Untersucher (BENEDICT, AUB und MEANS) ganz im Sinne LANDERGREENS nur ganz kleine Kohlehydratzulagen zu der Fleischnahrung gegeben. 1—2 Schnitten Brot oder 20—30 g Kartoffel. Auch POLLITZER und STOLZ haben gegen die in den Probemahlzeiten von LIEBESNY, PLAUT u. a. gegebenen großen Kohlehydratzulagen Stellung genommen. Sie haben auch den Effekt von 250 g Fleisch allein stärker im Anstieg der Oxydationen gefunden als den von 250 g Fleisch und 100 g Brot.

	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	4. Stunde
28. V. 250 g Fleisch	+ 11%	+ 26%	+ 26%	—
13. VI. desgl. + 100 g Brot	+ 11%	+ 6,8%	+ 18%	+ 19%

Allerdings sind auch ihre Versuche zu kurzfristig, um quantitative Vergleiche anstellen zu können. Die beiden Autoren sehen nach ihren Resultaten die aus Eiweiß und Brot gemischte Reaktion für Forschungszwecke der Klinik vorläufig als unzweckmäßig an.

Wir kommen also zu dem Resultate, daß Kohlehydratzulagen bei der Prüfung der Wärmemehrung nach Eiweißzufuhr nur gezwungenermaßen verwendet werden dürfen und dann in ihrem Ausmaß auf das Minimum (jedenfalls weniger als 50 g) beschränkt werden müssen. Man findet leider im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden bei Angabe der Methodik zur Prüfung der spezifisch-

dynamischen Eiweißwirkung die Weisung, 100 g Brot und Butter nebst Kaffee und Zucker oder Milch als zweckmäßig erwiesene Mahlzeit angegeben (KESTNER, der allerdings im gleichen Jahre in seinem Referat auf der Stoffwechselftagung hervorhebt, daß man bekanntlich nach RUBNER unter spezifisch-dynamischer Wirkung die Steigerung des Gaswechsels nach Fleischzufuhr versteht).

Die ganzen bisher besprochenen Tatsachen beschäftigen sich mit der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung und haben im Anschluß an VOIT und RUBNER vor allem Fleisch untersucht. Dabei wurde stillschweigend angenommen, daß die Fleischwirkung von dem Stickstoffgehalt der zugeführten Menge abhängig sei. Es haben ja allerdings die verschiedenen Fleischsorten (vom Rind und vom Kalb, Schinken) die ausgesprochene bei Fetten und Kohlehydraten nie in gleichem Ausmaß gefundene Wärmemehrung gegeben. Vergleichende Untersuchungen von N-gleichen Mengen Rind- und Kalbfleisch unter gleichen Bedingungen am gleichen Subjekt für den Menschen fehlen. Dabei hat man also der sonstigen Zusammensetzung des Fleisches in keiner Weise Rechnung getragen. Allerdings liegen Fütterungsversuche an Hunden von FRANK und SCHITTENHELM vor, bei denen der Eiweißumsatz nach Zufuhr von je 3 g N in Form von Hunde-, Fisch-, Kaninchen-, Frosch-, Schweine- und Taubenfleisch im wesentlichen die gleiche N-Abgabe ergab. Eine in dieser Richtung interessante Fragestellung hat schon DIESELHORST aufgeworfen, der allerdings ohne einwandfreie Resultate die Zusammensetzung des Fleisches bei verschiedener Ernährung studierte (s. in neuester Zeit BLÄTTLER, der den N-Umsatz in der Muskulatur kohlehydratarm ernährter Tiere untersuchte). Über die Eiweißverteilung im Skelettmuskel der Säugetiere findet man Angaben bei v. FÜRTH. Es ist also auch der Faktor des zugeführten Eiweißstoffes Fleisch nur bis zu einem gewissen Grade bestimmt.

Daß aber die wärmemehrende Wirkung von Fleischaufnahme an das Fleischeiweiß geknüpft ist, steht seit den Untersuchungen RUBNERS fest. Die von Extrakt sorgfältig befreiten Eiweißstoffe des Fleisches hatten dieselbe Wirkung wie das volle Fleisch (s. auch ABELIN). Schon RUBNER hat sich die Frage vorgelegt, ob die spezifisch-dynamische Wirkung, die nach Fleisch auftritt, auch anderen Eiweißkörpern zukommt. Seine Versuche mit großen Mengen Leim, die an sich nicht einwandfrei sind, wie RUBNER selbst betont, weil die Tiere Intoxikationserscheinungen zeigten, ergaben allerdings bei Zufuhr ungefähr gleich großen N-Gehaltes für den Leim eine spezifisch-dynamische Wirkung, welche jene des Fleisches fast vollkommen erreichte. An anderen animalischen Eiweißarten wurde an Mensch und Hund untersucht Riba (eine Fischalbumose), SCHÖPP, Plasmon (Caseincalcium) BENEDICT, Casein FALTA, GROTE und STAEHELIN. An pflanzlichem Eiweiß: Glin (Lecithineiweiß) BENEDICT, derselbe Glutenbrot, Aleuronat ROLLY, (Mensch) MAGNUS-LEVY, (Hund), Roborat STAEHELIN. Endlich wurde auch Hapan, ein dem Erepton nahestehendes Aminosäuregemisch, von SCHÖPP unter GRAFE untersucht.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß, sowohl nach den animalischen wie pflanzlichen Eiweißsorten, eine sehr ausgesprochene Wärmemehrung auftrat, daß sich aber nun bei Vergleich von Versuchen verschiedener Eiweißarten keinerlei Abhängigkeit vom N-Gehalt der zugeführten Nahrung ergab. Schon GIGON macht darauf aufmerksam, daß MAGNUS-LEVY nach 90 g Eiweiß (Rindfleisch) in 8 Stunden eine Zunahme des O₂-Verbrauches um 20,5% fand, während GIGON

nach 100 g Casein nur 14% Steigerung erhielt, hingegen FALTA, GROTE und STAEHELIN bei nur 75 g Eiweiß (Roborat, Puro, Fleisch) auf 12 Stunden berechnet 61 g O₂-Aufnahme, GIGON nach 100 g Casein nur 17 g feststellen konnte. Auch in den vergleichenden Versuchen von Pferdefleisch, Casein, Glutencasein und hydrolisiertem Casein am gleichen Hunde (FALTA, GROTE und STAEHELIN) zeigen sich doch in Verlauf und Höhe der Kurven trotz gleichen N-Gehalten der verabreichten Mahlzeiten große Unterschiede. Vor allem aber fallen in den ausgedehnten Untersuchungen von BENEDICT und CARPENTER doch gewisse Unterschiede in den Reaktionen verschiedener Eiweißarten auf. Für das Pflanzen-eiweiß Glidin erhielten diese Autoren bei Mengen von 45—70 g (entspricht 200 g Beefsteak) vier Stunden lang verfolgten sehr starken Stoffwechselanstieg, der zu dieser Zeit noch keine wesentliche Tendenz zum Absinken zeigte. BENEDICT schreibt selbst, daß die Wirkung von Glidin stärker ist als eine den gleichen N-Gehalt enthaltende Fleischmenge. Die Wirkung von 100 g Glutenbrot mit 220 g Magermilch = 15,42 g N war bereits nach 12 Stunden abgeklungen, ist also vielleicht schwächer als die einer N-äquivalenten Fleischmenge. Für eiweiß-äquivalente Magerkäsemengen hat neuerdings HERZFELD eine weitgehende Übereinstimmung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung von Milch- und Muskel-eiweiß, richtiger von Magerkäse- und Rindfleischeiweiß nachgewiesen.

Soweit die Untersuchungen an Menschen und Hunden.

Bei Ratten schienen nach den Versuchen von NOTHHAAS mit dem KESTNER-schen Respirationsapparat für kleine Tiere die Verhältnisse der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung anders zu liegen. Er fand die spezifisch-dynamische Wirkung nach 7 g rohem Hackfleisch 30—45 Minuten nach Verfütterung um 20% und nach 2—3 Stunden wieder abgeklungen. Schon vorher hatte ARVAY unter VERZAR bei männlichen Ratten, bei denen der Stoffwechsel keine großen Schwankungen zeigte, die Methodik der Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung im Rattenversuch ausgearbeitet. Sie bestimmten in zweistündigen Versuchen den Gaswechsel bei Eingabe von 3 g Fleischpulver und 1 g Fett und fanden diese in der 3.—4. bzw. 5.—6. Stunde am höchsten. Etwa 12 Stunden nach Aufnahme der Nahrung war der Grundstoffwechsel wieder erreicht. Später zeigte dann VERZAR noch, daß die Resorption des Fleisches mit der Gaswechselsteigerung parallel gehen und daß die Resorptionskurve für 7 g Hackfleisch, wie sie NOTHHAAS verwendete, erst nach 10 Stunden den Höchstwert erreichte. Die Versuche von VERZAR und seinen Schülern an der Ratte stimmen gut mit den Menschen- und Hundeversuchen überein. Ähnliche Resorptionsbedingungen hat neuerdings SHIMA beim gesunden Hund nach peroraler Verabreichung von 5 g Wittepeptonlösung pro Kilogramm Körpergewicht gefunden. Die Resorption war nach 2 Stunden am lebhaftesten und war nach 10 Stunden als beendet zu betrachten.

In seinen ausgedehnten Untersuchungen an Ratten über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe hat sich ABELIN auch mit der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung eingehend beschäftigt. Er hat dabei auf den Zustand des vegetativen Nervensystems, auf den Einfluß der Vitamine, auch auf den Kohlehydratumsatz und auf inkretorische Faktoren in ihrer Bedeutung für den Ausfall der Fleischwirkung hingewiesen.

Schon GIGON betonte auf Grund seiner Casein- und Kohlehydratversuche, es gäbe eigentlich keine spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe,

sondern zwischen Nahrungsstoff und Organismus bestehen für jeden einzelnen Stoff ganz spezifische Reaktionen. JOHANNSEN spricht von Assimilationsarbeit, ABELIN möchte den Vorgang als intermediäre chemische Nährstoffarbeit bezeichnen. Die von RUBNER stammende, auf seinen grundlegenden Untersuchungen aufbauende Bezeichnung „spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe“ ist aber nun wohl Gemeingut der Wissenschaft geworden, aber die Einteilung in spezifisch-dynamische Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißwirkung wird man wohl verlassen müssen, sowie man die Wärmemehrung nach Aufnahme dieser Stoffe zu beurteilen trachtet.

Wir kommen also eigentlich schon auf Grund der vorliegenden Versuche zu dem Schlusse, nicht mehr von der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zu sprechen, sondern je nach dem untersuchten Eiweißnahrungsstoff von der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes von Fleisch, Glidin, Plasmon, Käse, Eier usw.

Weitere Untersuchungen zu dem ganzen Fragenkomplex müssen gesonderte Prüfung der einzelnen Eiweißnährstoffe am gleichen Individuum unter Standardbedingungen, wie sie im Vorhergehenden hervorgehoben wurden, vornehmen. Einen ersten exakten Versuch in dieser Richtung hat RAPPORT unter LUSK unternommen, der auch am gleichen Hund verschiedene Eiweißnahrungsstoffe in Mengen, die je 6 g N enthielten, im Vierstundenversuch verfolgte, und zwar Herz vom Rinde, Casein, Gliadin, Kabeljau, Fleisch vom Huhn und Gelatine. Diese Nahrungsmittel hat er nach dem Gesichtspunkte des verschiedenen Gehaltes an Alanin und Glycin ausgewählt und findet in seinen Versuchen eine *fast* gleich starke Wirkung, wobei er meist die Mittelwerte seiner Versuche berücksichtigt. Doch reichen auch seine Versuche nicht hin, weil er 1. nur über vier Stunden die Wärmemehrung bestimmte und 2. nicht in allen Fällen eine gleichmäßige eiweißarme Vorperiode einhielt. (15. 2. Fleisch, 17. 2. Fleisch, 27. 2. Casein, 1. 3. Kabeljau, 3. 3. Gliadin, 6. 3. Huhn, 7. 3. Casein u. Säure, 8. 3. Casein.) Darum ist auch in einigen Versuchen die Zufuhr einer größeren Eiweißmenge in den Vortagen ersichtlich (stärkere spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, z. B. 15. 2. Fleisch 30,3%, 17. 2. 35,6% oder 27. 2. Casein 31,4%, 1. 3. Kabeljau 34,8%).

Der Gedankengang RAPPORTS, den Einfluß des verschiedenen Gehaltes an den einzelnen Aminosäuren auf die spezifisch-dynamische Wirkung verschiedener Eiweißkörper zu untersuchen, bringt uns zu der Frage der Wirkung der einzelnen Eiweißabbauprodukte, wie sie vor allem im Intermediärstoffwechsel eine Rolle spielen. Auch hier finden wir Untersuchungen von RAPPORT und Mitarbeitern, die sich vergleichend mit der Wärmemehrung nach abgebauten und nicht abgebauten Eiweißkörpern beschäftigen. Es wurde gefunden, daß z. B. Abbauprodukte des Gelatins in äquivalenten Mengen eine etwas größere spezifisch-dynamische Wirkung haben als Gelatin selbst, daß sogar gewisse Fraktionen von hydrolisiertem Casein einen um 60% höheren Effekt auf den Energiewechsel haben als Casein selbst.

Die Bedeutung der *Aminosäuren* ist von vielfacher Seite bereits eingehender Untersuchung gewürdigt worden. Es sei hier vor allem auf die Arbeiten von LUSK und seinen Schülern (RAPPORT) sowie von GRAFE verwiesen. Hier interessieren die neueren Untersuchungen von RAPPORT über die Wärmemehrung der verschiedenen Aminosäuren, sowie von deren Gemischen, die an 8–10 kg schweren Hunden über vier Stunden die spezifisch-dynamische Wirkung der

wichtigsten Aminosäuren festlegten. Er findet die Wirkung von Eiweißen (Gelatin, Casein, Glidin, Rinderherz) ungefähr gleich dem theoretisch errechneten Effekt der Summe der wichtigsten in ihnen enthaltenen Aminosäuren. Doch hat er nicht alle Aminosäuren untersucht und kann daher selbst nur bedingt die obigen Ergebnisse verwerten.

MULDER hat Hunden Glykokoll intravenös einverleibt und fand z. B. nach etwa 5 g $2\frac{1}{2}$ Stunden später den Ausgangswert erreicht. Hingegen war zu dieser Zeit der O_2 -Verbrauch nach intravenöser Injektion einer Mischung von Aminosäuren noch stark erhöht. Nach oraler Eingabe von 15 g Glykokoll bei einem etwa 25 kg schweren Hunde fand LUNDSGAARD in 5mal wiederholten Versuchen den Basalumsatz nach 5 Stunden noch um 5—12% erhöht, nach subcutaner Injektion der gleichen Menge hielt die Erhöhung über 4 Stunden verfolgt an. Bei enteraler Einverleibung von Glykokoll an urethansierte Kaninchen und Katzen fand er auch eine über $2\frac{1}{2}$ Stunden anhaltende Steigerung des O_2 -Verbrauches. LUNDSGAARD hat übrigens auch eine Reihe anderer Aminosäuren untersucht. Neuerdings haben BOOTHBY und BERNHARDT zu Glykokoll als chemisch absolut konstanter Substanz gegriffen, um beim Menschen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zu untersuchen. Hierbei haben sich 10—15 g Glykokoll als Optimum ergeben. Bei 15 g wurde der Höhepunkt meist nach 90 Minuten erreicht und war nach 5 Stunden nahezu abgeklungen. 30 g gaben beim Normalen nach 5 Stunden eine noch in vollem Gang befindliche Reaktion.

Daß sich im Verlaufe der Fleischverdauung ein deutlicher Anstieg des Aminosäure-N, sowie des Harnstoffs im Blute (HOHLWEG und MEYER), aber auch der Albumosen (WOLFF) nachweisen läßt, der etwa der Wärmemehrung parallel geht, ist seit langem bekannt. Doch besteht dieser Parallelismus keineswegs gesetzmäßig, wie in sehr exakten Versuchen GESSLER, KRAUS und RETTIG am Menschen und GAEBLER am Hunde gezeigt haben. Ein Ansteigen des Rest-N-Spiegels im Blute nach Fleischfütterung hat VÖLKER am Hunde gefunden. Auch er berichtet, daß der Rest-N früher als der O_2 -Verbrauch zur Norm zurückkehrt. ELEK und KISS fanden neuerdings beim Menschen nach einer reinen Fleischmahlzeit eine Zunahme der Blutmilchsäure und des Amino-N, während die Alkalireserve abnahm. Neueste Untersuchungen VÖLKERS ergaben ferner, daß bei Hunden im Eiweißminimum und mehr noch im Hunger der Hauptanteil des Rest-N nach Fleischzufuhr aus dem Harnstoffanstieg bestand, daß andererseits bei N-reicher Ernährung der größere Teil des Rest-N-Anstieges von den Aminosäuren bestritten wurde.

An der Ratte ließ sich allerdings von v. KUTHY unter VERZAR ein strenger Zusammenhang zwischen der Resorptionsgeschwindigkeit von rohem Fleisch, der Zunahme des NH_2 -N-Gehaltes im Blute und der Zunahme des O_2 -Verbrauches nachweisen. Zureichende Untersuchungen über den Blutaminosäurespiegel nach anderen eiweißhochprozentigen Nahrungsstoffen als Fleisch sind mir nicht bekannt. Für einzelne Aminosäuregaben liegen Angaben von LUSK, SETH und LUCK, LIEBESCHÜTZ-PLAUT und SCHADOW, KRZYWANEK, MULERT u. a. vor. Übrigens besteht für die spezifisch-dynamische Wirkung gewisser Aminosäuren (Alanin und Glycin) eine Abhängigkeit von der Art der Vorernährung (WILHELMJ und FR. MANN). Vielleicht beruhen auch die immerhin auffälligen Widersprüche einzelner Autoren in der Angabe der spezifisch-dynamischen Wirkung einzelner Aminosäuren auf einer verschiedenen Vorernährung. Für Histidin

findet z. B. REINWEIN nach 25 g beim 13,4 kg schweren Hund eine starke spezifisch-dynamische Wirkung über 8 Stunden (+ 32% in den ersten zwei Stunden), während RAPPORT bei Gaben von 5 g am 6,3 kg schweren Hund in den ersten drei Stunden keine spezifisch-dynamische Wirkung findet (s. auch Widersprüche zwischen GRAFE und LUSK, zitiert bei REINWEIN). Für einzelne Aminosäuren liegen Angaben über vollständiges Fehlen jeder spezifisch-dynamischen Wirkung vor, so für Valin und Histidin bei RAPPORT (letzteres s. aber REINWEIN). Eine genaue Untersuchung gerade solcher Aminosäuren wäre von größter Bedeutung. Endlich haben WEISS und RAPPORT die eigenartigen Wechselbeziehungen zwischen einzelnen Aminosäuren und Eiweißkörpern in bezug auf die resultierende spezifisch-dynamische Wirkung untersucht.

In neuerer Zeit hat man auch das Studium der Wirkungen von einzelnen Aminosäuren auf die Atmung der einzelnen Gewebe aufgenommen. Hierauf kommen wir noch zurück (S. 193). Bei in vitro Versuchen hat man auf chemischen Wegen Erklärungen für das Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Wirkung gesucht. So hat vor allem AUBEL zu zeigen versucht, daß die spezifisch-dynamische Wirkung durch die chemische Arbeit zu erklären sei, die bei der Umwandlung eines Stoffes in eine energiereichere Substanz geleistet werden muß. Als Stütze dieser Auffassung fand er wirklich die Reihe des Alanins über seine chemischen Zwischenstufen zur Glykose pro Molekül von abnehmender Calorienproduktion.

Alanin 113,4, Brenztraubensäure 76,0, Milchsäure 65,0 Glykose.

Ganz ähnliche Vorstellungen entwickelt auch GEELMUYDEN. Er stellt sich die Entstehung der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes und Fettes so vor, daß zur Zuckerbildung aus diesen Stoffen im Intermediärstoffwechsel eine chemische Arbeit erforderlich ist. Aber LUNDSSGAARD weist mit Recht darauf hin, daß diese Annahme, so lange die Wege des direkten Abbaues der Aminosäuren und Fettsäuren nicht eingehender erforscht sind, doch nur sehr hypothetischen Wert hat. Dazu kommt, daß die einzelnen Aminosäuren keineswegs gleichsinnig zur Glykogenbildung führen, wie dies GREISHEIMER und ARNY an der Rattenleber neuestens zeigten.

Von anderen im Eiweißstoffwechsel eine wichtige Rolle spielenden Stoffen interessierte vor allem die *Nucleinsäure*, der eiweißfreie Rest, die prosthetische Gruppe des Nucleoproteids. Ihre Bedeutung im Organismus ist bisher nicht genügend gewürdigt worden (s. THANNHAUSER). Die Wirkung der Nucleinsäuren auf den Energiestoffwechsel scheint nach den wenigen bisherigen Untersuchungen eine spezifische. RINGER und RAPPORT fanden 1924 am Hunde nach 20 g Hefenucleinsäure (17% N) sowie Thymusnucleinsäure (14,5% N), also pflanzlicher und tierischer Nucleinsäure, keine spezifisch-dynamische Wirkung im 3- und 6-Stundenversuch. Bei dem einen Hund fand sich nach Hefenucleinsäure ein vorübergehendes Absinken der indirekt bestimmten Wärmeproduktion. Auch beim zweiten liegen die Mittelwerte der Calorienproduktion nach Hefenucleinsäure sowohl bei der direkten wie indirekten Bestimmung etwas unter den Nüchternwerten. Dabei fanden die Autoren im allgemeinen zwischen der direkten und indirekten Calorimetrie keine weitgehenden Unterschiede. Im gleichen Jahre veröffentlichte ABELIN Versuche an Ratten mit Verfütterung von nucleinsaurem Natrium aus Hefe. Er fand ebenfalls keine spezifisch-dynamische Wirkung. Auch in diesen Versuchen findet sich ein Absinken des Gaswechsels unter den

Ausgangswert nach Nucleinsäure, das der Autor hauptsächlich auf eine Erhöhung des Ruhequotienten zurückführt. Von anderen Erwägungen ausgehend, hat dann in jüngster Zeit REINWEIN an Hunden in der GRAFESchen Respirationskammer den Einfluß von Na- und K-Salzen der Hefenucleinsäure untersucht. Nach Verabreichung von 20 g Nucleinsäure mit einem Gehalt von etwa 3,5 g N fand er in den ersten Stunden in den meisten Fällen eine Steigerung von 20—30% des Umsatzes. Bei wiederholten Gaben fiel erstens die Oxydationssteigerung viel geringer aus und zweitens zeigte sich eine ausgesprochene Tendenz zu einer Senkung der Oxydationen unter den Ruheumsatz, die bei einer dritten Verabreichung noch ausgesprochener war und von 6 bis zu 10 Stunden anhielt.

Daß manche Tiere auf die erstmalige Zufuhr eines Eiweißkörpers stärker als in der Folge reagieren können, hat ABELIN für vitaminfreies Fleisch oftmals festgestellt, ohne wie auch REINWEIN eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten geben zu können. Immerhin ist in allen bisherigen Nucleinsäureversuchen eine Andeutung von Senkung der Wärmeproduktion zu finden. Ja, REINWEIN konnte mit Nucleinsäurezusatzgaben die spezifisch-dynamische Glykokollwirkung einschränken. In einem Referat über die REINWEINSche Arbeit schreibt ABELIN: „Die Nucleinsäuren gehören somit zu den Stoffen mit keiner obligaten oder vielleicht überhaupt mit keiner spezifisch-dynamischen Wirkung“ (RONA Ber. Physiol. 57, 585, 1931). Bei der immer klarer zutage tretenden Bedeutung der Nucleine für die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels müssen gerade hier umfassende Untersuchungen vor allem beim Menschen einsetzen, um die Beteiligung dieses Eiweißabbauproduktes am Energiewechsel noch genauer zu erforschen. Bei der durch neuere Untersuchungen festgelegten Bedeutung der S-H-Gruppen für die besprochenen biologischen Vorgänge (s. auch GABBE) ist noch hervorzuheben, daß die Nucleinsäuren keinen Schwefel enthalten. Hier wäre endlich noch ein Befund von NASETT und PIERCE zu erwähnen, der mir für diese Verhältnisse von Wichtigkeit scheint. Beim normalen wie pankreaslosen Hunde ging Zufütterung von Hefe (einem Ausgangsmaterial der Nucleinsäuren) mit beträchtlichen N-Retentionen einher.

Wir haben nun auch gesehen, daß man vorderhand besser nicht mehr von der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißabbauprodukte, vor allem der Aminosäuren, im allgemeinen, sondern auch hier von der spezifisch-dynamischen Wirkung des jeweils untersuchten Stoffes spricht.

b) Verhalten der Atmung nach Fleischiweiß.

Die bisherige Betrachtungsweise hat sich eigentlich nur auf die Auswirkung von Eiweiß, vor allem von Fleischaufnahme auf den O₂-Verbrauch und die CO₂-Abgabe erstreckt. Wir müssen nun unser Problem etwas weiter fassen und nach Faktoren suchen, die die besprochenen Vorgänge beeinflussen. Schon im Jahre 1900 sagt FR. v. MÜLLER in seiner Basler Antrittsvorlesung: „... nach dem Gesagten dürfte der Schluß naheliegen, daß reichliche oder überschüssige Nahrungs- und besonders Eiweißzufuhr einen gewissen Reiz auf die lebende Zelle ausübt, die Oxydationsprozesse steigert und zu einer überschüssigen Erwärmung des Körpers, zu einer Erregung des Herzens, der Atmungsorgane und des Nervensystems führt“. Er hat somit schon auf die wichtigen gemeinsamen Auswirkungen hingewiesen, vor allem auch die Atmungsorgane in die Betrachtung des Problems

einbezogen. Faßt man mit BETHE den Begriff der Atmung als die Zuführung von Sauerstoff bis zu den Stellen seiner Verwertung und die Abfuhr von Kohlensäure von den Stellen ihrer Entstehung bis zur Entfernung aus dem Gesamtorganismus auf, so stellt der Verlauf der spezifisch-dynamischen Wirkung von Eiweißkörpern und natürlich von Nahrung überhaupt nur ein Endglied in der Kette der Atmungsvorgänge, nämlich die Aufnahme von O_2 aus der Umgebung und die Abgabe von CO_2 an die Umgebung dar. Es wird zu untersuchen sein, inwieweit auch andere Mechanismen im Rahmen der Gesamtatmung (Atmung im Sinne BETHEs) mitbeteiligt werden und ob auch diese etwaigen Wirkungen spezifische sind. Hier spielt sowohl der Gasaustausch zwischen Blut und Lunge, sowie dessen Beziehung zum Atemzentrum (innere Atmung) als auch die Atmungsbewegungen — Frequenz und Tiefe (äußere Atmung) — eine Rolle.

Das Problem der chemischen Atmungsregulation hat immer wieder das größte Interesse für sich in Anspruch genommen und auch der Einfluß verschiedener Ernährung wurde dabei studiert. Wohl als erster hat HASSELBACH (1912) den Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf die alveoläre Kohlensäurespannung, das Säurebasengleichgewicht und die Wasserstoffionenkonzentration im Blute untersucht. Bei Fleischkost fand er eine nach einigen Tagen vorübergehende Senkung, bei vegetabilischer Nahrung eine Steigerung der alveolären CO_2 -Spannung bei konstant bleibender C_H im Blut infolge gleichzeitig auftretender Verschiebungen im Säurebasengleichgewicht. Für Fleischfettdiät bestätigten dann BENEDICT und JOSLIN, sowie HIGGINS, PEABODY und FITZ die Senkung der alveolären CO_2 -Spannung. Sie fanden entsprechende Erhöhung der O_2 -Spannung. Den unmittelbaren Einfluß der Nahrung auf die alveoläre CO_2 -Spannung verfolgten eine Reihe von Autoren. STRAUB (1913) beschreibt bei kohlehydratfreier Ernährung eine bogenförmig nach der Abszisse konvex verlaufende Gesamtkurve. HIGGINS fand einen bis zu 2 Stunden verfolgten Anstieg der alveolären CO_2 -Spannung nach der Aufnahme der Nahrung auch bei 80 g Beefsteak. Die Tagesschwankungen für die kohlehydratfreie, gemischte und vegetarische Ernährung hat ERDT untersucht. Bei der kohlehydratfreien Kost besteht eine Neigung zur Senkung, bei der vegetabilischen eine Tendenz zum Anstieg der alveolären CO_2 -Spannung. ENDRES konnte in Bestätigung der vorliegenden Versuche auch den verschiedenen Einfluß einer Fleischiät (Absinken) und strengen Kohlehydratkost (Ansteigen der alveolären CO_2 -Spannung) nachweisen. Für Kaninchen hingegen fanden BECKMANN und MEIER ein gerade entgegengesetztes Verhalten. Die alveoläre CO_2 -Spannung lag bei alkalischer Ernährung tiefer als bei saurer. BECKMANN glaubt vielleicht eine Eigentümlichkeit der Herbivoren überhaupt darin erblicken zu müssen. (Zusammenfassend s. STRAUB 1924.) Es übt demnach beim Menschen eine kohlehydratfreie, also Fleischfettdiät eine spezifische Wirkung auf die alveoläre Kohlensäurespannung aus. Der spezifische Einfluß größerer Fleischgaben allein scheint nicht untersucht.

An und für sich haben die Verbrennungsvorgänge im Körper (O_2 -Verbrauch und CO_2 -Bildung) keinen Einfluß auf die Zahl und Tiefe der Atemzüge (PFLÜGER 1877). Vor allem wird der Sauerstoffverbrauch durch eine Ventilationsänderung nicht wesentlich beeinflusst. Und doch interessiert hier das Verhalten der Atembewegungen. Auch die Atemfrequenz wird durch Nahrungsaufnahme beeinflusst. Es tritt eine Vermehrung ein (ROHRER). Schon 1894 machte MAGNUS-LEVY auf die Veränderung des Atemtypus beim Hunde nach Fleischfutter und nur

nach diesem aufmerksam. Bei sehr großem Eiweißkonsum und meist auf der Höhe der Verdauung in der 4.—10. Stunde begann der Hund häufig und ganz plötzlich oder auch allmählich zu „hacheln“. Der Hund machte vollkommen den Eindruck eines Tieres, das sich in Wärmepolypnoe befindet (über 100 Atemzüge pro Minute), ohne daß eine erhebliche Erhöhung der Rectaltemperatur vorhanden war. Die Temperatur stieg auf der Höhe der Fleischverdauung um einige Zehntelgrad, wurde aber auch während intensivstem Hacheln nie höher als 38,8°. Auch nach Aleuronat bekam das Tier das beschriebene Hacheln. Nach Harnstoff berichtet ZUNTZ beim Menschen eine vorübergehende Erhöhung der Lungenventilation. Sonst finden sich keine genaueren Angaben über die Fleischwirkung auf die Atembewegungen. MCCLELLAN berichtet bei einer jahrelangen Fleischernährung noch keine bleibende Veränderung der Atmung. Es wird aber jedem, der längere Zeit in einem Gaswechsellaboratorium Untersuchungen über die spezifisch-dynamische Fleischwirkung gemacht hat, häufig aufgefallen sein,

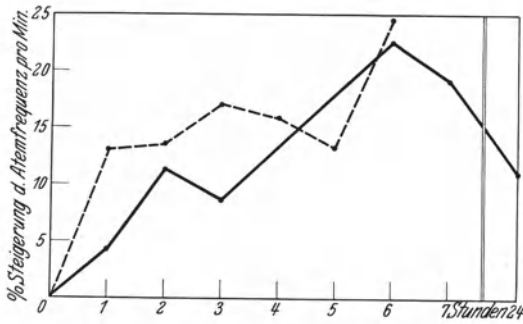


Abb. 7. Mittelwertskurven für Rindfleisch — und Kalbfleisch - - -.

daß sehr viele Versuchspersonen nach Aufnahme größerer Fleischmengen im Laufe der Verdauung meist nach der dritten Stunde zwischen den einzelnen Gaswechselproben und manchmal auch während der Versuche eine sehr tiefe oder frequentere Atmung beobachten lassen, so daß man manchmal an die Angaben von MAGNUS-LEVY über das Hacheln der Hunde erinnert wird.

Ich habe bei meinen zahlreichen Untersuchungen der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung an stoffwechselgesunden Versuchspersonen aus den bei der KROGHschen Apparatur beschriebenen O_2 -Verbrauchskurven die Atemfrequenzen ausgezählt. Dabei ergibt die Mittelwertskurve von zehn teils männlichen, teils weiblichen Versuchspersonen meist im Alter von 20—30 Jahren einen allmählichen Anstieg der Atemfrequenz nach Aufnahme von 250 g Rindfleisch. Es ist wohl selbstverständlich, daß bei solchen Versuchen jede Hyperventilation mit ihren subjektiven und objektiven Erscheinungen vom Versuchsleiter ausgeschlossen wird. Die Zahl der Ruhenüchternwerte der Atmung lag zwischen 11 und 20 (Mittelwert 15) pro Minute im Liegen. Das Maximum ist am Ende der 6. Stunde gelegen und fällt dann die Kurve allmählich wieder ab. Auch nach 24 Stunden ist die Frequenz häufig noch etwas erhöht. In einem Falle bei einem 27jährigen Manne fehlte die Steigerung der Atemfrequenz fast ganz (maximaler Anstieg nach 2 Stunden + 8%), hier war aber die Zunahme der Atemtiefe, die sich auch in einer Reihe der anderen Fälle trotz der Atembeschleunigung fand, sehr ausgesprochen.

Auch in den über 6 Stunden sich erstreckenden Versuchen von SCHLUMM hat sich aus der Mittelwertskurve von fünf männlichen Versuchspersonen im Alter von 19—27 Jahren nach Aufnahme von 250 g Kalbfleisch eine allmähliche Frequenzzunahme der Atmung ergeben, die ihr Maximum in der sechsten Stunde erreichte; im Ganzen ist die Kurve etwas höher als bei meinen Rindfleisch-

versuchen gelegen. Die Zahl der Ruhenüchternwerte der Atmung lag zwischen 13,7 und 19,9, im Mittel 17,4 pro Minute (siehe auch S. 202).

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von ELEK und KISS, daß in den ersten drei Stunden nach einer reinen Fleischmahlzeit das Atemvolumen normaliter überall eine mehr oder weniger große Steigerung zeigte.

Eine genauere Klärung dieses Atemverhaltens muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Die Tatsache reiht sich aber gut an die Hunderversuche von MAGNUS-LEVY an. Schon dieser Autor hat von einem wärmepolypnoeähnlichen Zustand gesprochen, aber keine Temperaturänderung gefunden. Einen wichtigen Schritt zur Klärung dieser Fleischatemreaktion haben dann WILLIAMS, RICHE und LUSK getan. Bei Untersuchung der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung an Hunden fand sich eine eigenartige Diskrepanz zwischen direkter und indirekter Calorimetrie gleich nach der Nahrungsaufnahme. Sie konnten nun zeigen, daß — während im Nüchternzustande zwischen Haut- und Rectaltemperatur kein Unterschied besteht — nach Fleisch die Hauttemperatur viel mehr als die rectale steigt, daß auch nach Kohlehydrate die Hauttemperatur bei Stationärbleiben der rectalen ansteigt. So war der besprochene Unterschied zwischen direkter und indirekter Calorimetrie mit einem Schläge geklärt, denn die beträchtliche Zunahme der Körperoberflächenerwärmung tritt bei der indirekten Calorimetrie nicht in Erscheinung. Durch die Feststellung von LUSK ist aber auch das Auftreten der Polypnoe nach Fleischnahrung dem Verständnis nähergebracht und wird wohl am besten als Wärmepolypnoe aufgefaßt. Aus den alten Untersuchungen von SIHLER bei Tieren (Hunden und Katzen) und RICHET an Hunden, die zeigen, daß die Wärme reflektorisch von der Haut aus auch ohne Erhöhung der Körpertemperatur beschleunigend auf die Atmung wirkt, ergibt sich ungezwungen diese Auffassung. In diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung von EPPINGER, SCHWARZ und PAPP hervorzuheben, die im Anschluß an eine Fleischmahlzeit eine beträchtliche Steigerung der Blutgeschwindigkeit in der Peripherie $1\frac{1}{2}$ und 5 Stunden später fanden, wodurch sich ja die Hauttemperaturerwärmung, wie sie LUSK angibt, gut erklärt.

Auf die Bedeutung der mittleren Hauttemperaturen und die Größe der abstrahlenden Flächen für die Erfassung des Energiewechsels hat neuerdings BOHNENCAMP hingewiesen, der auf Grund dieser Faktoren mit von ihm neu angegebenen Meßmethoden den Grundumsatz für alle Lebewesen bestimmt.

Für die Perspiratio insensibilis hat BENEDICT gefunden, daß die mit seiner genauen Waage ermittelten Gewichtsverluste ein getreues Bild des gesamten Stoffwechsels ergeben und zur Beurteilung der gesamten Wärmebildung mit herangezogen werden können.

LASZLO und SCHÜRMEYER haben nun auch an einer größeren Anzahl von klinisch normalen und kranken Versuchspersonen die Beziehungen zwischen Perspiratio insensibilis und Grundumsatz untersucht. Sie fanden allerdings keinerlei gesetzmäßige Beziehungen, die die Annahme, die Perspiratio insensibilis sei eine Funktion des Grundumsatzes, berechtigt erscheinen ließe. Die Autoren heben hervor, daß im Rahmen des gesamten klinischen Befundes die Wasserdampfbestimmung neben der Gesamtumsatzbestimmung eine wertvolle Ergänzung darstellt. Wie DICKHOFF in Fortführung dieser Versuche gefunden hat, zeigt der O_2 -Verbrauch (HALDANE) nach Eiweißaufnahme keinen Parallelismus mit dem Verlauf der Wärmeausscheidung durch Wassergabe, gemessen mit der

SAUTERSchen Waage. Es bestehen vorderhand auch für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung keine klaren Beziehungen zur Perspiratio insensibilis.

Vor kurzem berichteten STRIECK und MAGENDANTZ von neuen Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis. Es ergab sich ihnen, daß die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Grundumsatz und Perspiratio insensibilis, die BENEDICT und seine Mitarbeiter bei Menschen gefunden hatten, auch beim Hund bestehen. Nur ist der Kurvenverlauf ein anderer als beim Menschen. Es ließen sich also mit Hilfe der Perspiratio insensibilis beim Menschen und beim Hunde Aufschlüsse über die Größe der Gesamtenergieabgabe gewinnen.

Es wäre jedenfalls zu begrüßen, auch solche neue physikalische Methoden in weiterem Ausmaß zum Studium der Nahrungsreaktionen heranzuziehen.

Aus den angeführten Befunden ergibt sich für Fleischeiweiß bei Mensch und Tier, beim Hunde auch für Aleuronat, eine wichtige Beeinflussung der Atmung. Dieser Atemregulation muß weiter nachgegangen werden, um festzustellen, wieweit sie für Eiweiß im allgemeinen und Fleisch im besonderen spezifisch ist. Die angegebenen Veränderungen des Atemtypus werden also zum Teil durch die Änderung der Intensität des Stoffwechsels und der damit verbundenen chemischen Atemregulation, und zwar teils reflektorisch durch Einwirkung wärmeempfindlicher Nerven auf das Atemzentrum (RICHET), teils zentrogen durch eine Erwärmung des dem Gehirn zugeführten Blutes ausgelöst, aber auch die Veränderung der alveolären Kohlensäurekapazität und des Säurebasengleichgewichtes werden indirekt eine geänderte Tätigkeit des Atemzentrums bedingen. Natürlich muß auch an eine Verschiedenheit in der Empfindlichkeit des Atemzentrums gedacht werden, doch scheint dieser Einfluß nach der Auffassung HASSELBACHs kein ins Gewicht fallender zu sein. Aber sicher spielt der jeweilige Zustand des Atemzentrums für den Ausfall der Atemänderung nach Nahrungsaufnahme als disponierender Koeffizient eine entscheidende Rolle. Hier herein fällt auch das verschiedenartige Verhalten der chemischen Wärme-regulation bei verschiedenen Krankheitszuständen, z. B. der Fettsucht (MARK) gegenüber den Normalen.

Für alle im bisherigen besprochenen Auswirkungen von Fleischeiweiß und anderen Eiweißarten ist natürlich auch die Verweildauer von großer Bedeutung, wie sie für Fleisch genau untersucht ist. Nach PENZOLDT (1893) darf man für 250 g Beefsteak als Verdauungsdauer im Magen bei jungen gesunden Männern $4\frac{1}{2}$ —5 Stunden annehmen (GIGGLBERGER). In neuester Zeit haben KRAUSS und RETTIG vor dem Röntgenshirm $4\frac{1}{2}$ Stunden nach einer größeren Fleischmahlzeit den Magen frei von dem beigemischtem Bariumbrei gefunden. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen über die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß sein müssen, stets auch die Verweildauer im Magen festzustellen, um auch den Einfluß dieses Koeffizienten zu klären.

e) Bedeutung des vegetativen Nervensystems.

Schon 1891 hat KINGSBORF, ein eifriger Vorkämpfer der Vegetarianer, die „aufregende Wirkung“ der Fleischnahrung betont. Die Steigerung des Stoffwechsels, die vermehrte Wärmebildung, die erregte Herzaktion und Atmung hat PAVY (nach FR. v. MÜLLER vielleicht nicht ganz mit Unrecht) zu der Annahme geführt, daß überschüssige Fleischnahrung erregend wirke und bei nervösen und pathologisch reizbaren Individuen einzuschränken sei. Auch die Seltenheit

der Arterienverkalkung bei den Hindus hat man auf geringen Fleisch- und Alkoholgenuß zurückgeführt (STICKER). Nun hat allerdings McCLELLAN bei ausschließlich jahrelanger Fleischernährung keinerlei schädigenden Einfluß festgestellt. Er hat aber Muskel, Leber, Niere, Hirn, Knochenmark, Speck und Fett essen lassen, also keine reine eigentliche Fleischkost.

Das nach überreichlicher Mahlzeit auftretende Hitzegefühl und die Erregung, scherzhafterweise als *Freßfieber* bezeichnet (v. MÜLLER), ist vielleicht auch mit der Ausdruck einer Fleischwirkung auf das Nervensystem. Seit man sich mit der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung beschäftigt hat, ist immer häufiger die Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei diesen Stoffwechselvorgängen betont worden (in letzter Zeit wieder JAHN). Bei der innigen Beziehung zwischen Inkretsystem und vegetativem Nervensystem (s. auch BIEDL) muß der Einfluß der innersekretorischen Drüsen auf die spezifisch-dynamische Wirkung hier mit besprochen werden. Aus den zahlreichen Untersuchungen zu diesen Fragen läßt sich nun mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen (s. ABELIN), daß eine erhöhte Erregbarkeit der vegetativen Nervenapparate zu einer starken Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung Anlaß geben kann. Doch sind hier in vielfacher Hinsicht die Verhältnisse noch nicht ganz klargestellt.

Vor allem sind die Wirkungen von Schilddrüsenzufuhr auf die spezifisch-dynamische Fleischwirkung bei Ratten verschieden, je nachdem kürzere oder längere Zeit Schilddrüse gegeben wurde. In der ersten Zeit wenigstens ist die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung ganz bedeutend gesteigert (ABELIN). Hingegen findet MEYER am Hunde eine deutliche Abnahme der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung, besonders hervortretend bei großen Thyreoidea-gaben. Untersuchungen von MARK im mittleren Höhenklima (1000 m) haben gezeigt, daß die bei Kohlehydratfütterung in der Höhe fehlende Hyperthyreoidisation von Hunden bei Fleischfütterung vorhanden ist. Aus seiner Erklärung der Klimawirkung als einer Dämpfung des vegetativen Nervensystems läßt sich auch auf Grund seiner Befunde für das Fleisch eine erregende Wirkung auf das vegetative Nervensystem über die Schilddrüse annehmen. Die „Fleischratten“ in den Versuchen ABDERHALDENS, die fast in allen Fällen eine Vergrößerung der Schilddrüse zeigten, waren außerordentlich lebhaft und ungewöhnlich bissig.

Weiter wurde der Hypophyse von vielfachen Seiten eine wichtige Bedeutung für die spezifisch-dynamische Fleischwirkung zugesprochen (LIEBESNY, PLAUT u. a.). NOTHHAAS berichtet z. B. über eine Steigerung der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung bei Ratten während der ersten 2—3 Wochen von Präphysonfütterung. VERZAR hat allerdings die Methodik dieses Autors als unzureichend befunden und konnte selbst keinen Einfluß der Hypophysenfütterung im Rattenversuch finden. Klinischerseits äußert sich BERNHARDT sehr zurückhaltend über die Regelung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung durch die Hypophyse. Allerdings berichtet HERZFELD für das Hypophysenvorderlappenhormon (Prolan) eine starke Steigerung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. GAEBLER (bei LUSK) konnte nach 200 g Fleisch (Herz vom Rinde) beim Hunde nach Entfernung der Hypophyse für die ersten drei Stunden keinerlei Änderung der spezifisch-dynamischen Wirkung feststellen. Es sind also auch hier die Verhältnisse noch nicht eindeutig geklärt.

Nach partieller Pankreasexstirpation verläuft beim Hunde die spezifisch-dynamische Fleischwirkung verschieden vom normalen (FALTA, GROTE, STAEBELIN).

Auch Adrenalinzufuhr soll nach ABELIN die spezifisch-dynamische Fleischwirkung im steigernden Sinne beeinflussen. Beziehungen von Aminosäuren, z. B. Glycin, zur Adrenalinoxidation haben ABDERHALDEN und GELLHORN festgestellt. Aminosäuren besitzen nach den Versuchen von WILTSHIRE die Fähigkeit, die Oxydation von Adrenalin zu verzögern, wobei schon viel geringere Konzentrationen der Aminosäuren als im Blute ausgesprochenen Effekt geben. Nun konnte B. KISCH zeigen, daß das Omega (oxydiertes Adrenalin) bei der oxydativen Glykokollesaminierung als Katalysator wirksam ist und daß dem Brenzkatechin bzw. seinen Oxydationsprodukten die gleiche Fähigkeit zukommt. Einer Reihe anderer Aminosäuren gegenüber fand er das Omega als Katalysator oxydativer Desaminierung unwirksam.

Was die Keimdrüsen betrifft, sind die Ergebnisse noch nicht einheitlich. ECKSTEIN und GRAFE sahen von der Exstirpation der Ovarien bei Hunden keinen Einfluß auf die spezifisch-dynamische Wirkung. Hingegen fanden PTASZEK und MALCZYNSKI bei Hunden und Hündinnen gleich nach der Kastration einen Anstieg, etwa 1 Monat nachher ein Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Sie beobachteten jetzt einen negativen Ausfall. Auch ändert sich nach den Untersuchungen von SZARKA die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung bei weißen Ratten mit dem Oestralzyklus.

Vielleicht ist auch die neuerdings wieder an einem größeren klinischen Material bestätigte geringere spezifisch-dynamische Fleischwirkung beim Fettsüchtigen (GRAFE, STRIECK und MARK) mit durch inkretorische Faktoren bedingt. Bei der endogenen Magerkeit ergaben sich bei KRAUSS keine gesetzmäßigen Beziehungen der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung, nur bei gewissen Formen war die spezifisch-dynamische Wirkung gesteigert.

FOLKE NORD schreibt den Aminosäuren Glykokoll und Glutaminsäure auf Grund seiner Untersuchungen über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Eiweißabkömmlinge eine reizende Wirkung auf den Sympathicus zu. Es bestehen deutliche Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Ablauf der Prozesse nach Aufnahme gewisser Aminosäuren. Glykokoll, Glutaminsäure wie auch Wittepepton haben eine starke hyperglykämisierende Wirkung (FOLKE NORD). Auch nach Fleisch kann man eine alimentäre Hyperglykämie beobachten (JAHN und auch *eigene* Beobachtungen).

Von den Zusammenhängen des Elektrolythaushaltes mit dem vegetativen System, wie ihn vor allem die KRAUSSsche Schule vertreten hat, ausgehend, versuchte BAHN durch intravenöse Calciumchloridgaben die spezifisch-dynamische Wirkung zu beeinflussen und fand auch wirklich nach Calciuminjektion eine deutliche Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung. Nun sind aber Versuche an zwei nacheinander folgenden Tagen, wie BAHN sie anstellte (1. Tag Kontrolle auf spezifisch-dynamische Fleischwirkung, 2. Tag Calcium und spezifisch-dynamische Fleischwirkung) nicht zureichend und müßten unter Standardbedingungen wiederholt werden. Auch BAHN hält die Intensität der spezifisch-dynamischen Wirkung durch die Tonuslage des vegetativen Systems bestimmt.

Daß wirklich die spezifisch-dynamische Wirkung unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems steht, hat man auch durch Anwendung von Pharmacis, die im vegetativen System angreifen, zu beweisen gesucht. Von größter Bedeutung sind hier die kürzlich erhobenen Befunde von EDERER und WALLERSTEIN, die durch Ergotamin eine Verminderung, ja Ausschaltung der spezifisch-

dynamischen Fleischwirkung finden. Wie schon REINWEIN betonte, sind weitere Untersuchungen in dieser Richtung wichtig, zumal YOUMANS und TRIMBLE im Tierversuch (Hund) nach Ergotamin keine Veränderung des Grundumsatzes fanden. Sehr interessant sind in dieser Beziehung neueste Untersuchungen von LAMI. Hier wurde 4 normalen und 2 vagotonischen Versuchspersonen Ergotamin (1 ccm Gynergen-Sandoz) 20—30 Minuten vor einer Probemahlzeit (100—200 g gebratenes Fleisch mit Gemüse und 200 g Brot) injiziert. Nach Ergotamin blieb die spezifisch-dynamische Wirkung fast völlig aus, ohne daß sich jedoch die gleichzeitig mitverfolgte Blutzucker- und Aminosäurekurve im Blute änderte.

Über die Beziehungen des Zentralnervensystems zur spezifisch-dynamischen Wirkung weiß man hingegen noch zu wenig. Dezerebrierte Katzen zeigen nach intravenöser Glykokollinjektion eine ausgesprochene spezifisch-dynamische Wirkung (AUB, EVERETH und FINE).

Ein Punkt wäre noch zu streifen: *Die Beziehungen der Muskularbeit zur spezifisch-dynamischen Wirkung.* Sie sind noch keineswegs geklärt. Wohl fand BAHN an 5 stoffwechsellnormalen Individuen, daß die spezifisch-dynamische Wirkung von 200 g Rindfleisch durch mäßige Muskularbeit nicht beeinflußt wird. Es addierten sich annähernd Calorien (spezifisch-dynamische Wirkung) und Arbeitszuwachs. Doch sind die Versuche nur über 4 Stunden erstreckt. Ferner haben BOOTHBY und BERNHARDT vor kurzem den Einfluß dosierter Muskularbeit auf den Ablauf der spezifisch-dynamischen Glykokollwirkung geprüft. Auch fand MARK eine Beeinflussung der spezifisch-dynamischen Milzwirkung durch Arbeit. Im Anschluß an anstrengende körperliche Arbeit findet MEYER beim Hunde nach Eiweißzufuhr eine erhöhte spezifisch-dynamische Wärmebildung. Interessant sind die Angaben von STRIECK, daß sich bei leichter körperlicher Arbeit durch Messung der Perspiratio insensibilis Schlüsse auf die Höhe der geleisteten Arbeit ziehen lassen. Sauerstoffverbrauch und Perspiratio insensibilis scheinen hier parallel zu gehen. Bei Ratten verzögerte Muskularbeit die Passage der Nahrung durch den Intestinaltrakt, was ADAMS und PEMBREY mit Bariumbreimahlzeiten vor dem Röntgenshirm feststellten. Beim Menschen hatten CAMPBELL, MITCHELL und POWELL nach einem langsamen 2—3 Meilenlauf gefunden, daß die Magensaftsekretion und die Magenentleerung nach einer leichten Mahlzeit geringgradig verzögert war. Eine ausführliche Erörterung über den Einfluß der Arbeit auf die N-Ausscheidung widmet übrigens auch CATHCART in seiner Monographie diesem Problem (S. 29 f.).

Es war nicht Absicht der bisherigen Ausführungen gewesen, eine Sichtung der vorhandenen Auffassungen über das Wesen und die Entstehung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zu geben und sich zu der einen oder anderen Theorie zu bekennen, sondern es sollte aufgezeigt werden, wie komplex das Problem bisher gelagert ist¹. Eine am weitesten gefaßte Erklärung, daß es sich um

¹ BORNSTEIN und HOLM schreiben ganz richtig in ihrer Handbucharbeit: Fassen wir unser positives Wissen zusammen, so ist das einzig Sichere, was wir über die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes wissen, die Tatsache ihrer Existenz und ihrer ungefähren Größe. Es ist wahrscheinlich, daß ein Teil Verdauungsarbeit ist, während ein großer Teil auf eine spezifische Reizung aller oder einiger Gewebe zurückzuführen ist. Ob die Wirkung auf dem Eiweiß selbst oder dem Auftreten irgendwelcher Zwischenprodukte beruht, wissen wir nicht, nicht einmal, ob die Stoffwechselsteigerung durch Aminosäuren ganz oder teilweise wesensgleich ist mit der durch Eiweißkörper.

spezifische Reize auf die einzelnen lebenden Zellen durch die intermediären Umwandlungsprodukte der Nahrungsstoffe, in unserem Falle des Fleisches und anderer eiweißhaltiger Nährstoffe, sei es auf humoralem oder nervösem Wege handelt, ähnlich RUBNER und FR. v. MÜLLER, muß vorderhand befriedigen und den Weg zeigen, das Wie dieser Umwandlungen noch genauer festzulegen.

II. Richtlinien zur Untersuchung der Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß.

Es ist darum wohl angezeigt, ungefähre Leitsätze aufzustellen, wie man in Kenntnis der bisherigen Ergebnisse heute Untersuchungen über die spezifisch-dynamische Wirkung verschiedenen Nahrungseiweißes anzustellen hat.

1. Die kurzfristige Methode der Gaswechselbestimmung (10-Minuten-Versuch) gibt genauer den Verlauf der Wärmemehrung wieder. Sie hat auch den Vorteil, daß die Einhaltung möglicher Muskelruhe während der kurzfristigen Bestimmung leichter erzielbar ist. Auch fällt das beengende Gefühl, das viele Leute in der Respirationskammer äußern, weg. Natürlich ist eine vollkommene Ruhelage während der ganzen sich über 6—10 Stunden erstreckenden Untersuchung anzustreben und die Versuchsperson ständig zu kontrollieren. (Entleerung der Blase etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor Beginn der Untersuchung, wenn nötig mit Katheter, ist unbedingt zu empfehlen.)

2. Die Versuchsperson muß zum Mundstückatmen geeignet und daran gewohnt sein. Hyperventilierende Personen sind von vornherein für die Untersuchung der spezifisch-dynamischen Wirkung auszuschließen.

3. Die Einhaltung einer entsprechend langen, *mindestens* aber zweitägigen eiweißarmen Vorperiode ist unumgänglich für wissenschaftlich verwertbare Prüfungen nötig¹. Man muß vor allem bei Vergleichsversuchen eine immer gleich lange Vorperiode einschalten und wird schon während dieser Zeit täglich Nüchternruheumsatzbestimmungen machen, bis eine zureichende Konstanz dieses Wertes erreicht ist. Man hat bei diesem Vorgehen auch die Möglichkeit, die Versuchspersonen an die Mundstückatmung zu gewöhnen. Als Vorernährung hat sich immer wieder die KROGHsche Standardkost sehr brauchbar erwiesen. Beim Übergang von der gemischten, nicht übermäßig eiweißreichen, zur eiweißarmen Kost nach KROGH stellt sich meist nach 2 Tagen eine Konstanz des Nüchternruheumsatzes ein.

4. Die Wärmemehrung wird in Stundenabständen solange verfolgt, bis der Ausgangswert wieder erreicht ist. Man tut dann gut daran, eine halbe, besser eine Stunde später noch eine Bestimmung anzuschließen, um das vollständige Abgeklungensein der Wärmemehrung sichergestellt zu haben. Erst nach wirklichem Erreichen des Ausgangswertes kann eine prozentuale Berechnung der eigentlichen spezifisch-dynamischen Wirkung, also der Wärmemehrung über den zugeführten Caloriengehalt vorgenommen werden in der Art, wie es z. B. KRAUSS tut. Daß die KROGHsche Gaswechselapparatur auch zu diesen Zwecken voll ausreichende Werte gibt, hat in letzter Zeit SCHLUMM berechnet, der für Fleisch etwa die gleichen Werte wie RUBNER und auch KRAUSS bekommt.

5. Man wird jedenfalls größere Mengen des Nahrungseiweißes zuführen. Für Fleisch eignen sich 250 g am besten, weil dann das bei kleinen Eiweißmengen auftretende vorübergehende Absinken unter den Ruhewert wegfällt und man

¹ Siehe auch KRAUSS und KÜPPERS (1931).

somit länger dauernde Beeinflussungen des Energiestoffwechsels im steigenden oder senkenden Sinne klarer erfassen kann. Bei größeren Mengen tritt der Reiz des Nahrungseiweißes, z. B. des Fleisches, auf den Zellorganismus stärker und regelmäßiger in Erscheinung. Insbesondere wird die Verabreichung größerer Mengen notwendig sein, wenn man der Frage nach der Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung vom N-Gehalt näher nachgehen wird.

6. Die Zugabe von Kohlehydraten muß auf ein Mindestmaß beschränkt, wenn irgendmöglich am besten ganz fortgelassen werden. Bei vielen Versuchspersonen ist aber bei einer größeren Menge z. B. des Fleisches eine Zulage unerläßlich. Man wird dann 15 höchstens 30 g Brot (eine Schnitte) zulegen.

7. Ferner wird bei Untersuchung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung gleichzeitige Verzeichnung von Pulsfrequenz und Atmung, sowie Temperaturmessung sowohl im Rectum als an der Hautoberfläche einen wertvollen Behelf abgeben. Natürlich wird man auch eine einheitliche Temperaturregulierung des Versuchsraumes während der Versuchsdauer anstreben müssen und nur Versuche bei annähernd gleicher Temperatur miteinander vergleichen. Eine Ausschaltung der physikalischen Wärmeregulation durch entsprechend hohe Außentemperatur des Versuchsraumes ist bei den Untersuchungen am Menschen zu schwer durchzuführen.

8. Eine Bestimmung der Verweildauer der untersuchten Menge des jeweiligen Nahrungsstoffes durch Beigabe von Bariumbrei und Verfolg der Entleerungszeit des Magens vor dem Röntgenschirm ist auch notwendig, um den Verlauf der Wärmemehrungskurve richtig deuten zu können.

9. Endlich kann man bei im N-Gleichgewicht befindlichen Versuchspersonen während der Untersuchung der spezifisch-dynamischen Wärmemehrung in zweistündigen Abständen die N-Ausscheidung im Harne bis zur Beendigung der Oxydationssteigerung und die gesamte Stickstoffausscheidung in dieser Zeit vergleichend mit der N-Ausscheidung bei anderen N-äquivalenten Nahrungsmitteln beurteilen. Man wird dann aber von 2 zu 2 Stunden gleiche nicht zu große Wassermengen trinken lassen, um auch eine ständige Wasserausscheidung zu bekommen.

Zum Schlusse dieses Absatzes sei natürlich auf die Standardwerke von RUBNER, BENEDICT u. a., vor allem auf die neueren Ausführungen, z. B. von BORNSTEIN und VÖLKER, über die Schwankungen des Grundumsatzes verwiesen.

III. Die spezifisch-dynamische Wirkung von anderen eiweißhaltigen Nahrungsstoffen, vor allem von Leber.

Wir haben uns im vorhergehenden ersten Abschnitt eingehend mit den Komponenten verschiedener Natur, die beim Ausfall der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes eine Rolle spielen, auseinandergesetzt und vor allem gesehen, daß wir bisher vorwiegend nur über die spezifisch-dynamische Fleischwirkung genauer orientiert sind, daß schon Versuche mit anderen Proteinen, z. B. mit Pflanzeiweiß, doch andeutungsweise andere Reaktionen der Wärmemehrung bei gleichen Mengen oder gleicher N-Zufuhr ergaben. Es wurde festgestellt, daß die Art der Zusammensetzung des untersuchten Eiweißkörpers, sein Gehalt an Aminosäuren, aber vielleicht auch an Nucleinsäuren (Nucleoproteiden) von Bedeutung ist. Hier sei noch erwähnt, daß die Art des zugeführten Eiweiß-

körpers auch von Einfluß auf die Aminosäureausscheidung ist. Nach Weizenprotein fanden SCHMITZ und SIWON einen stärkeren Aminosäureverlust als nach anderen Eiweißkörpern. (BENEDICT und CARPENTER stärkere spezifisch-dynamische Wirkung von Glidin.) Wir erinnern uns noch an die Untersuchungen aus dem Laboratorium von LUSK (RAPPORT), die bei gleichbleibendem N-Gehalt verschiedene Proteine von ungleicher Aminosäurezusammensetzung mit Fleisch verglichen. Das Fleisch (Muskel) ausgenommen liegt keinerlei Untersuchung über die Wärmemehrung nach Aufnahme von eiweißhochprozentigen Organen vor, die doch seit jeher als Nahrungsstoff dienen (Leber, Niere, Thymus und Hirn sowie Milz u. a.). Es wäre also von vornherein notwendig, einmal die einzelnen Organe in ihrer Wirkung als Nahrungseiweiß zu untersuchen.

Unsere Kenntnisse über den Aminosäuregehalt normaler Organe sind wegen der zu wenig ausgebauten Untersuchungstechnik noch sehr gering. Jedenfalls haben die mit der gasometrischen Methode von VAN SLYKE und MEIER ausgeführten Bestimmungen recht wechselnden Aminosäuregehalt der einzelnen Organe im Nüchternzustand ergeben und auch gezeigt, daß nach intravenöser Injektion von verdautem Eiweiß die Werte in allen Organen aber auch wieder nicht gleichmäßig anstiegen, wobei der Anstieg in der *Leber* das bedeutendste Ausmaß annahm. Über den genaueren Mechanismus der Regulation des Blutaminosäurespiegels wissen wir zu wenig. ABDERHALDEN schreibt der Darmwand und der Leber dabei eine Bedeutung zu. Auch die Verteilung der einzelnen Eiweißabkömmlinge und der Aminosäuren in den einzelnen Organen ist noch nicht untersucht. Es bestehen da wohl große Unterschiede. Kernreiche Organe wie Leber, Milz und Thymus enthalten mehr Purinbasen. Kreatin ist z. B. wieder im Muskel in über 10facher Menge als in der Leber nachgewiesen (NEUBAUER). Doch ist leider eine zureichende Untersuchung über die Verteilung des Gesamt-N in den einzelnen Organen noch nicht angestellt worden.

Daß die Leber im Körperhaushalt eine sehr wichtige Rolle spielt, ist seit langem bekannt. Auch ihr Eingreifen in den Energiewechsel ist vielfach beschrieben. Schon CLAUDE-BERNARD hat das Ansteigen der Temperatur in der Leber nach Nahrungsaufnahme um 2—3° in den Lebervenen aufgezeigt. Aber auch schon normalerweise konnte man auf thermoelektrischen Wegen die Temperatur der Leber am höchsten der untersuchten Organe zwischen 38 und 39° finden. Die Leber als das größte Stoffwechselorgan übt anscheinend auf die Wärmeregulation einen wichtigen Einfluß aus. HÖBER nimmt an, daß mit Hilfe der sympathischen Nerven der Stoffwechsel in der Leber zugunsten der Temperaturkonstanz gesteigert und herabgesetzt wird (Versuche nach Entleberung und Zerstörung des Plexus hepaticus von DENEKE und GRAFE, FREUND und PLAUT).

Andererseits konnte JENEY zeigen, daß eiweißfreie Leberextrakte bei anämischen Tieren den Gaswechsel steigern und in letzter Zeit fanden MICHAELIS und SALOMON eine besonders atmungsfördernde Wirkung von Leberbrei. Wie wichtig die Bedeutung der Leber für den energetischen Stoffwechsel ist, zeigen alle Versuche, die sich bemühen, die Leber aus dem normalen Blutkreislauf auszuschalten. Leitet man das Pfortaderblut direkt ab (ECKSche Fistel), so sieht man, daß nach Fleischfütterung ein markantestes Symptom eine ausgesprochene schwere Fleischintoxikation einsetzt, wie dies FISCHLER ausführlich beschreibt. In neuester Zeit ist bekanntlich MANN und MAGATH eine vollständige Entfernung

der Leber aus dem Organismus geglückt. Auf diesem Wege konnte nachgewiesen werden, daß nachher jede Harnstoffbildung in der Leber sistiert, der Harnstoffgehalt absinkt und der Aminosäuregehalt ansteigt, ein sicheres Zeichen dafür, daß ohne Leber der weitere Abbau der Aminosäuren jedenfalls gestört erscheint. Schon frühere Versuche von W. SCHROEDER hatten als Hauptort der Harnstoffbildung auf Grund von Durchströmungsversuchen an Leber, Niere und Muskel die Leber erkannt und neueste Durchströmungsversuche von BORNSTEIN zeigen, daß bei Leberdurchströmung nach Zusatz von Glykokoll unter bedeutender Steigerung des Umsatzes (30% und mehr) mehr Harnstoff und weniger Glykokoll im Ausflußblut erscheint.

Durch Untersuchung an lebenden Zellverbänden hat nun MEYERHOF (1925) festgestellt, daß gewisse Aminosäuren (Alanin und Asparagin) beim Rattenmuskel keine Beeinflussung des O₂-Verbrauches bedingen, wohl aber bei Verwendung von Leberschnitten. Hier hatte allerdings das Glykokoll keine Wirkung. Im Anschluß daran versuchte REINWEIN an Leberzellen der Frage nachzugehen, ob zwischen Steigerung des O₂-Verbrauches und der NH₃-Abspaltung bei den einzelnen Aminosäuren konstante Beziehungen bestehen, allerdings auch ohne eine eindeutige Entscheidung fällen zu können. MANSFELD und HORN (1929) haben dann an einzelligen Lebewesen nachgewiesen, daß eine Zunahme des O₂-Verbrauches nur durch Zusatz von Stoffen, die als Nahrung verwendet würden, erfolge. Sie fanden Glykokoll unwirksam, Pepton hingegen stark wirksam. Im Anschluß an MULDERs Versuche, der am Herzlungenpräparat nach Alanin und Glycin eine Zunahme des Schlagvolumens und damit eine parallel gehende, wie er meint sekundäre Steigerung des O₂-Verbrauches findet, haben dann 1931 dieselben Autoren (MANSFELD und HORN) am isoliert durchströmten Lungengewebe einzelne Aminosäuren den Sauerstoffverbrauch steigernd gefunden (Alanin). Glykokoll hatte auch hier keine Wirkung. Endlich hat in jüngster Zeit B. KISCH, der die Beeinflussung der Gewebsatmung durch Aminosäuren mit der WARBURGSchen Methodik untersuchte, über ähnliche Versuche berichtet. Es zeigte sich dabei, daß die atmungssteigernde Wirkung der untersuchten Aminosäuren meist an gealtertem Gewebe viel stärker ist als an frischem, weiter, daß es für jede Aminosäure eine optimale Konzentration gibt, oberhalb und unterhalb welcher nur schwache oder keine Wirkungen erzielt werden. Besonders geeignet erwies sich Nierengewebe der verschiedensten Arten von Versuchstieren, wobei Rattenniere besonders hochgradige Atmungssteigerung zeigte. Grundsätzlich ergaben Leber und Herzmuskelschnitte gleiche Ergebnisse. Mit Leucin, Asparaginsäure und Phenylalanin sowie Glutaminsäure wurden nun vergleichende Versuche an Leber und Niere des gleichen Tieres ausgeführt. An der Leber riefen diese Stoffe, auch wenn sie an der gleich vorbehandelten Niere des gleichen Tieres deutliche Atemsteigerung hervorriefen, *keine* oder nur geringe Wirkungen hervor (jedoch nur bei Ratte und Meerschweinchen, nicht z. B. bei Katze). Diese verschiedenartige Reaktion gewisser Gewebe auf Aminosäurezusatz findet wohl auch ein Analogon in den Durchströmungsversuchen von BORNSTEIN und ROESE, aus denen hervorgeht, daß der O₂-Verbrauch der Muskulatur an der Hundextremität durch Aminosäurezusatz (Glykokoll) zum Blut unbeeinflußt bleibt, während wie schon erwähnt, der Stoffwechsel der künstlich durchströmten Leber bei Zusatz von Aminosäuren in bezug auf den O₂-Verbrauch erhöht ist (s. auch NOTHHAAS und NEVER). Daß frisch entnommenes Gewebe die Atmungs-

steigerung nach Aminosäurezusatz viel weniger deutlich zeigt als gealtertes, deutet KISCH mit Recht in dem Sinne, daß der bioenergetische Zustand des Gewebes ebenso für das Zustandekommen der Atmungssteigerung von Bedeutung ist, wie die Art des zugesetzten atmungssteigernden Stoffes.

Hier sieht man also einen weiteren erfolgreichen Forschungsweg zum Studium einzelner für unser Problem wichtiger Koeffizienten. Es zeigen sich schon jetzt wichtige Parallelen zu den Oxydationsvorgängen beim Menschen. So wurde auch bei Ratten nach verschiedenen Diäten (Fleisch, Speck, Reiskorn) das Lebergewebe nach WARBURG-LOEBEL untersucht, wobei Fleisch die stärkste Zunahme des O_2 -Verbrauches bedingte (HORIUCHI).

Diese ganzen Befunde, die einen wichtigen Zusammenhang der Leber mit den intermediären Umsetzungsprozessen ergeben, hatten dazu geführt, der Leber eine entscheidende Rolle für die Entstehung der spezifisch-dynamischen Wirkung, vor allem der Eiweißkörper zuzusprechen. Vielfache Versuche in dieser Richtung hat man vor allem an Leberkranken in der Annahme ausgeführt, daß es sich bei diesen um eine Leberinsuffizienz bzw. -hypofunktion handle. Die Beobachtung FREDERICHs (1856), daß bei akuter Leberatrophie im Harn Leucin und Tyrosin und wenig Harnstoff vorhanden war, ließ die Autoren schon daran denken, daß die Harnstoffbildung in der Leber durch die Erkrankung gestört sei und seine Vorstufen (Aminosäuren) unverändert in den Harn übertreten. Ausgedehnte Versuche an Leberkranken von AUB und MEANS (1921, s. auch Literatur) haben aber diese Autoren zur Auffassung gebracht, daß der Leber kein Einfluß auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zukommt. Immerhin fallen die Werte bei Lebercirrhosen nach großen Fleischmengen am höchsten aus. Die spezifisch-dynamische Kohlehydratwirkung soll allerdings bei Leberkranken einen etwas geringeren Wert zeigen als beim Normalen (ELEK und MOLNAR). Auch die Verwertung zugeführter Aminosäuren bei Leberkranken wurde untersucht, wobei sich allerdings auch widersprechende Resultate ergaben (GLÄSSNER gegenüber W. FREI, s. neuerdings BUFANO). Zu Zeiten der Fleischintoxikation haben weiter FISCHLER und GRAFE bei ECK-Hunden eine deutliche Verzögerung in den Umsetzungen N-haltigen Materials gefunden. Nun haben die geglückten Leberexstirpationsversuche WILHELMJ und FR. MANN dazu geführt, die spezifisch-dynamische Wirkung von Aminosäuren zu untersuchen. Sie fanden, daß bei Leberentfernung die spezifisch-dynamische Wirkung der von ihnen untersuchten Aminosäuren fehlt, legen aber diesen Befund nicht in dem Sinne aus, daß die Leber der Sitz für die Entstehung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung darstelle. Ihre Versuche sind vielleicht mit den eben erwähnten von FISCHLER und GRAFE in Parallele zu setzen. Ganz besonders eindrucksvoll ist die durch BARCROFT (1912) aufgedeckte Steigerung des O_2 -Verbrauches in der Leber nach Nahrungsaufnahme bis aufs 10fache. Und GRAFE zeigte gemeinsam mit FISCHLER und dann mit DENNECKE eine Einschränkung der Wärmeproduktion auf $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{5}$ nach Leberexstirpation nebst starkem Absinken der Körpertemperatur. Nach partieller Leberexstirpation nahm ferner bei Kaninchen das O_2 -Bindungsvermögen des Hämoglobins für die ersten acht Stunden wesentlich ab (STIMSON und HRUBETZ). Diese Angabe ist allerdings nicht unwidersprochen geblieben. Sehr eingehend tritt FISCHLER für innige Beziehungen der Leber zum Eiweißstoffwechsel in seinem Leberbuche (1925) ein. In diesem Sinne spricht auch, daß das Gewicht der Leber von Eskulenten bei Käsenahrung aufs 2—5fache

ansteigt (GAUTIER und THIERS). GAUTIER konnte nach Verabreichung eines Aminosäuregemisches, wie es ABDERHALDEN in seinen Hunderversuchen gab, eine Erhöhung des Lebergewichtes auf das 2—4 $\frac{1}{2}$ fache mit gleichzeitiger Zunahme des Gesamteiweißes um 50—150%₀ in der Leber nachweisen. Ebenfalls an Fröschen hat PELLEGRINI nach operativer Entfernung der Leber je nach der Jahreszeit eine progressive (Herbst) oder vorübergehende (Winter) Abnahme der Eiweißstoffe des Serums beobachtet, die mit einer gleichsinnigen Wasserverhaltung einherging.

Auch für den Trockensubstanzgehalt der Hundeleber hat STOCKHAUSEN Unterschiede bei Fleisch- und Reisfütterung gefunden. Über das wenige, was über die Eiweißzusammensetzung der Leber bekannt ist, siehe WOHLGEMUT. EHRENBURG (1925) hat die Verteilung der einzelnen Aminosäuren in der Leber beim jungen und erwachsenen Kaninchen studiert und deutliche Unterschiede gefunden. Jedenfalls ergibt sich aus all den erwähnten vorwiegend biologischen Versuchen eine wichtige Stellung der Leber im Intermediärstoffwechsel des Eiweißes und für den Energiewechsel überhaupt.

Erst die Auffindung der Lebertherapie für die perniziöse Anämie durch MINOT und MURPHY hat das allgemeine Interesse für die Auswirkung von Lebergaben wachgerufen. Leber ist ja schon seit jeher als Nahrungsmittel verwendet worden. Aber niemals waren größere Lebermengen auf einmal dauernd verzehrt worden, wie dies für Fleisch doch gewöhnlich der Fall ist. Wegen ihres Kernreichtums hatte man bei Krankheiten, die eine purinarme Ernährung forderten, Leber untersagt. Nun war aber der Anstoß gegeben, zu untersuchen, ob dieses Organ mit seinem dem Fleisch nahezu äquivalenten N-Gehalt auch in anderer Beziehung als im vorhergehenden aufgezeigt wurde, eine Sonderstellung im Stoffwechsel einnimmt. Es soll also die Frage entschieden werden:

Spielt die Organherkunft des tierischen Eiweißes für den Ausfall der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung eine Rolle?

a) Eigene Versuche über die Leberwirkung.

Einer Anregung Professor GRAFES folgend habe ich damals Untersuchungen über die spezifisch-dynamische Wirkung nach Leber aufgenommen und konnte bereits im Jahre 1928 in einer vorläufigen Mitteilung über wesentlich schwächere, manchmal sogar nahezu fehlende spezifisch-dynamische Wirkung größerer Lebermengen berichten. In den folgenden Jahren sind nun eine Reihe von Mitteilungen erschienen, die meine Angaben zum Teil bestätigten, sie zum Teil in Zweifel zogen.

Es wird zunächst über das reichhaltige Material meiner eigenen Versuche zu dieser Frage zu berichten sein und daran anschließend eine Kritik der übrigen einschlägigen Versuche anderer Autoren gegeben werden.

Anordnung.

Es wurden zur vergleichenden Prüfung gleiche ausgiebige Gewichtsmengen (250 g) von Leber (meist Kalbsleber) und Muskeleiweiß (meist Rindfleisch), die einen nahezu völlig gleichen N-Gehalt in unzubereitetem Zustande haben (nach SCHALL-HEISLER Leber 19,9 g%₀, Rindfleisch Durchschnitt 20,0 g%₀), in verschiedener Zubereitung, meist gedünstet, auf ihre spezifisch-dynamische

Name	DR. SCHL.			Go.		DR. ER.		SIE.	
	Leber	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch
Datum	23. VI.	24. VII.	29. VI.	20. VI.	22. VI.	10. VI.	—	30. V.	1. VI.
Grundumsatz vorher	1815	1836	1529 ¹	1770	1865	1650	—	1867	1708
Sollumsatz	1736	—	1736	1725	1724	1594	—	1821	1822
Gewicht in kg	73,2	—	73,2	71,7	71,6	67,1	—	88,3	88,4
Größe cm	—	—	169	—	171	176	—	—	174
Alter	—	—	27	—	27	26	—	—	49
1	1940	1657	1756	1538	2077	—	—	2031	2058
2	1952	1943	2211	1734	2010	1714	—	2020	2070
3	1932	1861	1830	1514	2297	1728	—	1860	2229
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	1915	1919	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	2265	1694	1937	1774	—	1852	2039
7	—	—	—	—	—	—	—	—	2131
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	1663	—	—	—	—	—	—
24 ¹	—	—	—	1808	1900	1531	—	1968	1872
	%verhältnis zum Ausgangswert								
1	+ 6,9	— 9,8	+ 14,8	— 13,1	+ 12,5	—	—	+ 8,8	+ 20,5
2	+ 7,6	+ 5,8	+ 44,5	— 2,3	+ 7,8	+ 3,9	—	+ 8,2	+ 21,2
3	+ 6,5	+ 1,4	+ 19,6	— 15,0	+ 23,2	+ 4,7	—	— 0,4	+ 30,5
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	+ 5,5	+ 4,5	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	+ 48,0	— 4,3	+ 3,9	+ 7,5	—	— 0,8	+ 19,4
7	—	—	—	—	—	—	—	—	+ 24,7
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	+ 8,8	—	—	—	—	—	—
24 ¹	—	—	—	+ 2,1	+ 1,9	— 7,2	—	+ 5,4	+ 9,6

¹ 6 Tage nach Leber.

Wirkung untersucht. In den meisten Fällen war es notwendig, $\frac{1}{2}$ —1 Schnitte Brot (15—30 g) zuzulegen. Wenige Versuche mit Leber wurden ohne Brot ausgeführt.

Die Versuche wurden an zehn Normalpersonen beiderlei Geschlechtes, worunter sich zwei auf Respiration gut eingübte Kollegen befanden, mit dem KROGHschen Apparat, der in einer Reihe von Kontrollversuchen mit der GRAFESchen Respirationskammer nur um wenige Prozente differierende Werte ergab, durchgeführt. Im ganzen wurden 12 Leberversuche und 9 Fleischversuche angestellt. Die Temperatur des Versuchsraumes schwankte während der Versuche um wenige Grade und lag während der ganzen Versuchszeiten zwischen 17 und 23° C. Nachdem vorerst der Nüchternruheumsatz an mehreren Tagen bestimmt war, wobei die Versuchspersonen mindestens 2—3 Tage vorher die von KROGH angegebene Standardkost erhielten, also eiweißarm ernährt wurden, wurde nach einem nochmaligen Nüchternversuch, wobei die Versuchsperson vorher eine Stunde im Versuchsraum liegen mußte und direkt aus dem Bett auf der Bahre

belle 3.

KA.			Ro.		Fr.		Ei.		KE.	
Leber	Fleisch	Leber	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch	Leber	Fleisch
8. VI.	11. VI.	13. VI.	21. V.	23. V.	16. V.	18. V.	2. V.	4. V.	10. V.	12. V.
1966	1772	1775	1453	1437	1669	1642	1666	1577	1502	1513
1691	1693	1682	1401	1408	1524	1523	1665	1665	1495	1495
74,3	74,4	73,6	57,8	58,5	68,9	68,8	58,7	58,7	57,7	57,7
—	—	165	—	156	—	168	—	164	—	158
—	—	33	—	36	—	49	—	16	—	23
2157	1819	1673	1581	1889	1672	—	1685	1647	1562	1598
2047	2052	1894	1405	1807	1641	1718	—	—	1563	1828
1959	1993	1922	1616	1933	1645	1756	1695	1754	1546	1849
—	—	1854	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1894	1913	1892	1597	1675	1601	1931	1508	1871	1579	1725
—	—	—	—	—	—	—	—	—	1453	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	1684	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1993	1822	1794	1558	1593	1554	1887	1704	1610	1448	1594
+ 9,8	+ 2,7	— 5,8	+ 8,8	+ 31,5	± 0,2	—	+ 1,1	+ 4,4	+ 3,99	+ 5,6
+ 4,1	+ 15,8	+ 6,7	— 3,3	+ 25,6	— 1,7	+ 4,6	—	—	+ 4,00	+ 20,8
— 0,3	+ 12,5	+ 8,3	+ 11,2	+ 34,6	— 1,5	+ 7,0	+ 1,7	+ 11,2	+ 3,00	+ 22,2
—	—	+ 4,5	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
— 3,7	+ 8,0	+ 6,7	+ 9,9	+ 16,6	— 4,1	+ 17,6	— 9,5	+ 18,7	+ 5,1	+ 14,0
—	—	—	—	—	—	—	—	—	— 3,4	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	— 5,1	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+ 1,4	+ 2,8	+ 1,0	+ 7,3	+ 10,8	— 6,9	+ 14,9	+ 2,3	+ 2,1	— 3,6	+ 5,4

¹ Stunden nach Eiweißmahlzeit.

dahingeführt wurde, die Leber gegessen. Dann wurde nach 1, 2, 3 und 6 (in einzelnen Fällen auch nach 7, 7¹/₂ und 9) Stunden der O₂-Verbrauch bestimmt und dann nach 24 und 48 Stunden abermals der Nüchternruheumsatz festgestellt. Man bekommt auf diese Weise am besten einen Überblick über den Ablauf und die Dauer der Wärmemehrung. Nach einigen Tagen Zwischenzeit, meistens aber nach 48 Stunden, wurde dann an derselben Versuchsperson unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen der zweite Eiweißkörper mit bekannter Wirkung (das Fleisch) untersucht. Während der ganzen Versuchszeit bis zu 9 Stunden waren die Versuchspersonen in entsprechend weichgefedertem Versuchsbedte in Liegelage und ständig unter Aufsicht. Im allgemeinen erhielten die Versuchspersonen in zwei Stunden Abständen immer gleich anschließend an den letzten Respirationsversuch 50—100 ccm Wasser. Sie wurden weiter angehalten, immer gleich nach einem Respirationsversuch nötigenfalls Harn abzusetzen. Jedenfalls wurde darauf gesehen, vor Beginn einer Versuchsperiode die Blase zu entleeren. In der Mittagszeit zwischen der 3. und 6. Stunde nach

der Eiweißaufnahme schlummerten die meisten Versuchspersonen 1—1½ Stunden, wurden aber stets ½—¾ Stunden vor Beginn der nächsten Bestimmung geweckt. In dieser Zeit wurde nach Fleisch häufig eine angestrengte tiefe Atmung beobachtet, die manchmal ganz plötzlich einsetzte und auch auf Zuruf mehrmals aufhörte. Alle Versuche mit dem KROGHschen Apparat waren in den Monaten Mai bis Juli ausgeführt.

Ergebnisse.

Wärmemehrung nach Leber. Die Generaltabelle 3 zeigt die Ergebnisse mit gleichzeitiger Berechnung des Verhältnisses zum Ausgangswert in Prozenten. In der folgenden graphischen Darstellung ist die Mittelwertskurve für Leber und Fleisch von acht Versuchspersonen gegeben und gleichzeitig durch Eintragung der maximalen und minimalen Ausschläge aller Versuche in den

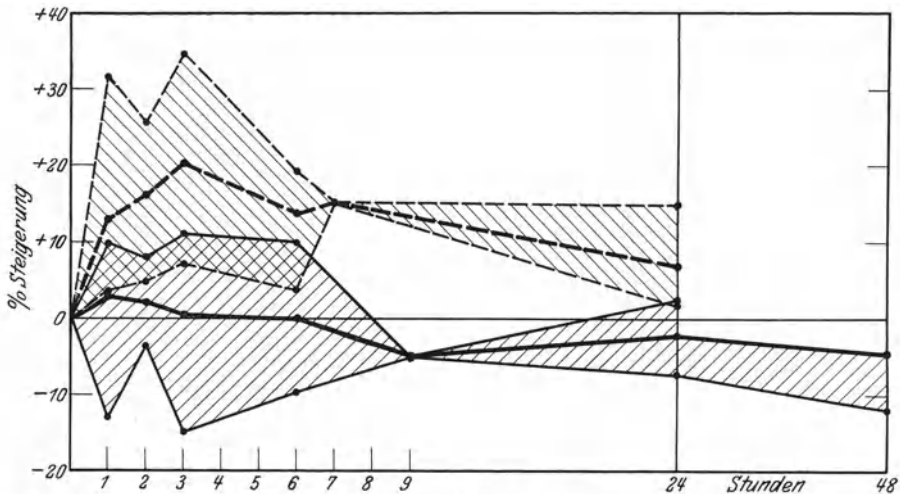


Abb. 8. Streuungs- und Mittelwertskurven. Wärmemehrung nach 250 g Fleisch •---• und 250 g Leber •—••.

einzelnen Stunden die Streuungsbreite zu ersehen. Für die 7.—9. Stunde ist der Streuungsbereich deshalb eingeschränkt, weil nur einzelne Versuche zur Verfügung standen (Abb. 8).

Es ergibt sich nach großen Lebergaben eine auffallend geringe Wärmemehrung. Wie sich aus dem Streubereich der Leberversuche ersehen läßt, kann schon in den ersten neun Stunden der Ausgangswert wesentlich unterschritten werden (bis zu -15%). Aber auch nach 24 Stunden liegt der Mittelwert gering unter dem Ausgangsniveau. Der höchste Wert $+2,1\%$, der niedrigste $-7,2\%$. Die Hälfte der Fälle erniedrigt. Auffallend ist die anhaltende Senkung des Nüchternruheumsatzes nach 48 Stunden. Von 8 Versuchen zeigte einer eine Steigerung von $5,3\%$, ein zweiter keine Veränderung ($+0,7\%$) und sechs eine mehr oder weniger starke Senkung (vier mehr als -5% bis $-11,6\%$). Bei einem Kollegen fand sich 5 Tage nach der Lebergabe der mehrmals als normal erkannte Grundumsatz auf $-15,7\%$ des Ausgangswertes erniedrigt.

Dabei fällt das Mittel der anfänglichen Wärmemehrung in die ersten Stunden nach der Leberaufnahme.

In den wenigen Fällen, wo Leber ohne kleine Brotzulage gegeben wurde, haben sich keine sicheren Unterschiede ergeben. In einem Falle fehlte jegliche Wärmemehrung.

Ganz im Gegensatz zu den Leberversuchen trat bei den gleichen Versuchspersonen die mindestens 48 Stunden später untersuchte spezifisch-dynamische Wirkung von N-äquivalenten Rindfleischmengen im Verlauf der Verdauung in dem wohlbekannten recht erheblichen Maße ein. Das Maximum lag meist in der dritten Stunde, nach der 7. Stunde war die spezifisch-dynamische Wirkung noch stark ausgesprochen. Aber auch nach 24 Stunden war in keinem Falle der Ausgangswert wieder erreicht (Mittel + 7%). Aus dem Streubereich ergibt sich für Rindfleisch ferner, daß für die ersten sieben Stunden der Ausgangswert niemals unterschritten, auch niemals erreicht wurde. Das auch für Fleisch in der Literatur beschriebene Absinken des O₂-Verbrauches unter den Nüchternruhowert tritt also nach großen Fleischmengen niemals auf.

Zur weiteren Kontrolle dieses gefundenen Unterschiedes der Wärmemehrung nach Leber- und Muskeleiweiß wurde ein Versuch mit Leber in der GRAFESchen Respirationkammer ausgeführt, der sich über nahezu acht Stunden erstreckte. Auch hier findet sich ein deutlicher Unterschied der Wärmemehrung zwischen Fleisch und Leber. Der Versuch wurde im Dezember vorgenommen und es fällt auf, daß die Wärmemehrung eigentlich etwas stärker nach Leber ist als in den übrigen Versuchen im Sommer. Sie entspricht etwa den Werten von SCHLUMM, auf die noch zurückzukommen ist. Die spezifisch-dynamische Wirkung beträgt 12,4%. Immerhin ist nach 6 Stunden der Ausgangswert bereits etwas unterschritten, während er 7 Stunden nach Fleisch noch stark erhöht ist (Abb. 9).

Daß der Stickstoffgehalt der verabreichten Leber- und Fleischmengen nahezu der gleiche war, so muß wohl nach diesen Versuchen die stillschweigende Annahme, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung lediglich vom N-Gehalt abhängt, fallen und das Problem dieser Nahrungsreaktion wird damit noch komplizierter.

Verhalten der Atmungsfrequenz nach Leber. Für Fleisch hatte sich im Verlauf der Verdauung eine bis zur 6.—8. Stunde ansteigende Zunahme der

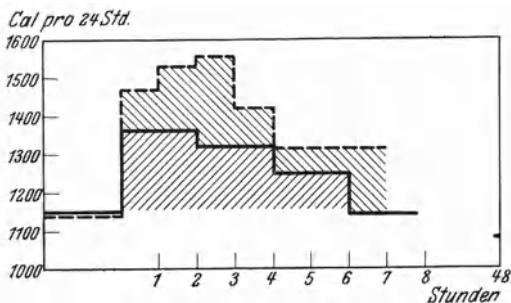


Abb. 9. Wärmemehrung nach 250 g Fleisch — — — und Leber — (Respirationkammerversuch).

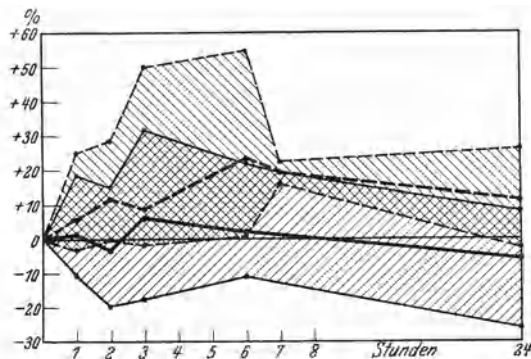


Abb. 10. Streuungs- und Mittelwertskurven. Atemfrequenz nach Fleisch — — — ● und Leber — — — ●.

Atemfrequenz bis über 22% im Mittel gezeigt, wohl mit der Ausdruck einer spezifischen Wirkung des Fleisches auf den Organismus. Es lag nun nahe, auch für Leber diese Atmungsreaktion zu verfolgen durch Auszählung der Frequenz auf den KROGHschen Sauerstoffverbrauchskurven.

Wie die Mittelwertskurve deutlich ergibt, ist die Atemreaktion nach Leberaufnahme nur sehr gering, erreicht ihr Maximum in der dritten Stunde, ist nach 6 Stunden nahezu zum Ausgang zurückgekehrt. Auch hier finden wir nach 24 Stunden eine Herabsetzung der Atemfrequenz unter das Ausgangsniveau (im Mittel um $-5,3\%$). Auch für die Atemfrequenz zeigt die Streubereichskurve nach Leber eine starke Tendenz zur Abnahme der Atemfrequenz, während der Streubereich der Atemfrequenzkurve für Fleisch nahezu vollständig über dem Ausgangsniveau liegt (Abb. 10).

Es erscheint also die Wirkung von Muskeleiweiß auf die Atmung eine dem Fleisch spezifische zu sein. (Siehe auch MAGNUS-LEVY beim Hunde.)

Zusammenfassend ergibt sich aus meinen Versuchen, daß die Wärmemehrung und die Atemfrequenz sich bei Einhaltung entsprechender Grundbedingungen, vor allem einer mehrtägigen eiweißarmen Vorperiode, nach Muskeleiweiß während der Zeit der Verdauung anders verhalten als nach Lebereiweiß und daß größere Lebergaben länger anhaltende Senkungen des Sauerstoffverbrauches wie der Atemfrequenz ergeben können.

Es sei nun auf die Erörterung der weiteren in der Literatur mitgeteilten Versuche über die Leberwirkung eingegangen.

b) Weitere in der Literatur mitgeteilte Versuche über die Leberwirkung.

Wie wichtig das Einhalten einer entsprechend langen Vorperiode auch für den Ausfall der Wärmemehrung nach Leber ist, zeigte mir eine briefliche Mitteilung durch Herrn LUBLIN aus Breslau im November 1928, der, von ähnlichen Erwägungen wie ich ausgehend, im Dezember vergleichende Versuche mit Leber und Hackfleisch vornahm. Er gab am ersten Tage Fleisch, am folgenden die gleiche Menge Leber und fand für diese bis zur 5. Stunde anhaltend eine immerhin ausgiebige Wärmemehrung. Die weitere, 2 Tage später wiederholte Fleischgabe zeigte nun einen stärkeren Anstieg, der leider nur bis zur 3. Stunde verfolgt werden konnte (Tabelle 4). Der Ausfall dieser Versuche entspricht der Tatsache, daß bei vorhergehender Eiweißgabe die spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß stärker ausfällt. Zur Erörterung der Frage der Wärmemehrung nach Lebereiweiß läßt sich dieser Versuch nicht heranziehen.

Tabelle 4.

	Eiweiß	Menge g	½	1	1½	2	2½	3	4½	5 Stunden
1. Tag	Fleisch ¹	200	—	+ 16%	+ 12%	+ 8%	—	—	—	—
2. Tag	Leber ¹	200	—	+ 24%	+ 24%	+ 14%	+ 20%	+ 19%	+ 23%	+ 21%
4. Tag	Fleisch ¹	200	+ 22%	+ 15%	+ 18%	+ 23%	—	+ 26%	—	—

¹ Zulage + 50 g Butter und etwas Semmel.

Schon im Anschluß an meinen Wiesbadener Vortrag: „Die Bedeutung der Organspezifität für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung“ auf dem Internistenkongreß 1929 konnte SCHLUMM aus der KÜLBSSchen Klinik meine Feststellung bestätigen und in gewisser Richtung ergänzen. Er hat an mehreren Versuchspersonen den O₂-Verbrauch stündlich — also auch in der 4. und 5. bis zur 6. Stunde — bis zum Erreichen des Ausgangswertes verfolgt und daraus nach dem Vorgang von KRAUSS (s. dessen Stoffwechsellmethodik) die „absolute spezifisch-dynamische“ Wirkung berechnet. Sie betrug nach 250 g Kalbfleisch und 30 g Brot und 100 g Milchkaffee + 31,6%, nach entsprechender Kalbslebermenge an Stelle von Fleisch + 14,6% (SCHLUMM und BRECHMANN 1930). Immerhin fiel mir in seinen Versuchen die doch sicher stärkere Wärmemehrung nach Lebergaben auf als in meinen Versuchen. Die Versuche von SCHLUMM sind aber in umgekehrter Reihenfolge angestellt. Er gab zuerst Fleisch und in manchmal relativ kurzen Intervallen Leber am 2. oder 3. Tage, so daß an eine gewisse Nachwirkung des Kalbfleisches

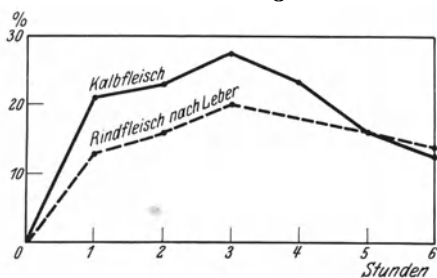


Abb. 11. Wärmemehrung nach Kalb- und Rindfleisch (Mittelwertskurven).

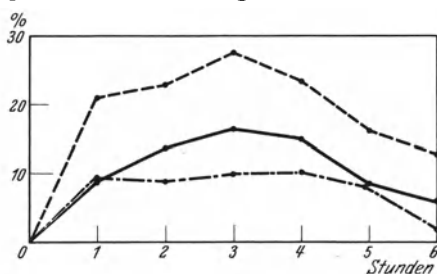


Abb. 12. Prozentuale Steigerung der Wärmemehrung. --- Fleisch, — wenige Tage später Leber; -.-.- Leber nach mehrtägiger KROGH-Diät.

der Vorperiode mit gedacht werden kann; ferner sind diese Versuche in den Monaten November bis Januar ausgeführt. Übrigens geht auch aus den Protokollen von SCHLUMM, die er mir in freundlicher Weise zur Einsicht zukommen ließ, hervor, daß in den nächsten Tagen nach großen Fleischgaben bei Normalen der Nüchternruheumsatz niemals erniedrigt ist. Der Vergleich der Mittelwertskurven für Kalbfleisch von SCHLUMM und die gleichen Mengen Rindfleisch in meinen Versuchen zeigt eine schwächere Wärmemehrung nach Rindfleisch. Die langanhaltende Beeinflussung des Grundstoffwechsels durch die großen Lebergaben im Sinne einer Senkung der Oxydationen läßt daran denken, daß überhaupt eine Einschränkung der Oxydationen nach Lebergaben eintreten kann und wäre auf diesem Wege die verminderte spezifisch-dynamische Rindfleischwirkung während der ersten sechs Stunden in meinen Versuchen zu erklären. Es ist jedenfalls darauf hinzuweisen, daß die Umstellung unter dem Einfluß der Leber anscheinend allmählich erfolgt, denn die Senkung der Umsätze war meist erst nach 48 Stunden deutlich ausgeprägt. Eine ähnliche Umstellung nach großen Eiweißgaben habe ich auch bei Milzverabreichung an gesunden Versuchspersonen beschrieben. Vielleicht ist auch der Befund REINWEINS nach Nucleinsäuregaben beim Hund dazu in Parallele zu setzen. Immerhin sind die Versuche über die Leberwirkung auf diese Vorgänge noch zu gering, um hier abschließend urteilen zu können.

Die wenigen Versuche (vier) von SCHLUMM, die in der gleichen Reihenfolge wie bei mir angestellt waren, zeigen jedenfalls eine wesentlich niedrigere Wärme-

mehrung als seine anderen Versuche (s. die von mir berechneten Mittelwertskurven, Abb. 12); auch fand ich in allen vier Versuchen nach 2, 5, 6 und 6 Tagen den Nüchternruheumsatz zum Teil wesentlich erniedrigt (Januar—Mai) (Tab. 5).

Tabelle 5.

Name	Datum	Leber	Datum	Fleisch	%	Tage nach Leber
R. A.	26. I. 29	1618	2. II. 29	1470	— 9,2	6
B. B.	31. I. 29	1617	6. II. 29	1591	— 1,6	6
F. H.	15. III. 29	1730	20. III. 29	1580	— 8,7	5
B. R.	16. V. 29	1750	18. V. 29	1580	— 9,8	2

Der quantitative Unterschied in den Untersuchungen der Leber sowie der Fleischwirkung ließ auch an jahreszeitliche Einflüsse denken. Meine Versuche wurden im Sommer angestellt. SCHLUMMs Versuche vorwiegend in den Wintermonaten. Wie mir SCHLUMM mitteilte, herrschte in seinem Versuchsraum im allgemeinen eine Temperatur von 22 bis 25°, so daß dieser Faktor wohl als Erklärung ausgeschaltet werden kann.

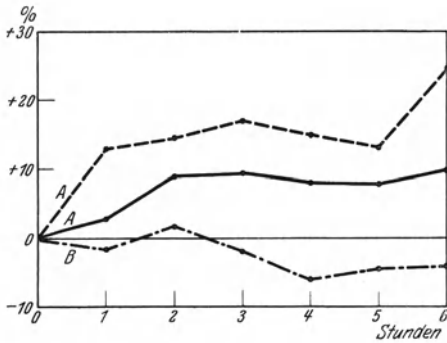


Abb. 13. Mittelwertskurven der Atemfrequenzen. (Versuche von SCHLUMM.) ——— Fleisch, —····· wenige Tager später Leber; -·-·-· Leber nach mehrtägiger KROGH-Diät.

Anstieg als in meinen Rindfleischversuchen, nach Leber ist die Atmungsbeeinflussung wesentlich geringer, aber deutlich vorhanden. Die Atmungskurven stehen in gewisser Parallele zu den entsprechenden Wärmemehrungskurven. In den vier Versuchen, bei denen im Anschluß an eine zweitägige eiweißarme Kost Leber gegeben wurde, besteht (B) eine Tendenz zum Absinken der Atemfrequenz (Abb. 13).

Aus diesen Ausführungen ergibt sich eine weitgehende Bestätigung und äußerst wertvolle Ergänzung der im vorangehenden festgestellten Wirkung von Lebereiweiß auf Wärmemehrung und Atemfrequenz.

Im Juni 1929 erschien eine Arbeit von NOTHAAS und MULZER, anscheinend auf Anregung KESTNERS, die zusammenfassend sagen zu können glauben, daß die spezifisch-dynamische Wirkung des Lebereiweißes sich nicht wesentlich unterscheidet von der des Muskeleiweißes. Schon SCHLUMM und BRECHMANN sind in ihrer Darstellung den beiden Autoren entgegengetreten. Verweisend auf meine Ausführungen über die Anlage der Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung im ersten Teil sei festgestellt: Abgesehen davon, daß die spezifisch-dynamische Wirkung nur 4—6 Stunden und meist nicht bis zum

Auch in SCHLUMMs Versuchen lag das Maximum der Wärmemehrung nach Fleisch meist in der dritten Stunde, nach Leber vorher (s. auch BENEDICT, KRAUSS und RETTIG, MARK). Von einigen Versuchsreihen SCHLUMMs habe ich auch den Verlauf der Atemfrequenzkurve während Fleisch- und Leberverdauung nach der gleichen von mir verwendeten Methodik berechnet. Die Mittelwertskurve A zeigt nach Kalbfleisch einen etwas stärkeren

Erreichen des Ausgangswertes verfolgt wurde und nicht die gleichen Gewichtsmengen (200 g Leber, 100 g Butter, Brot und 2 Tassen *Milchkaffee*) wie in meinen Versuchen gegeben wurde, zeigt schon allein die Abb. 1 der Arbeit von NOTHAAS und MULZER, daß die Wirkung selbst einer Probemahlzeit nach KESTNER ohne Beigabe mit je 200 g Leber oder Fleisch verschieden zu sein scheint. Bei No., St. und Fr. verläuft die Leberkurve flacher, bei W. ist sie nach vier Stunden beim Ausgangswert. Daß aber selbst auch bei Beigaben bei No., St. und Fr. die Leberwirkung einen etwas flacheren Verlauf nimmt, wird durch Abb. 3

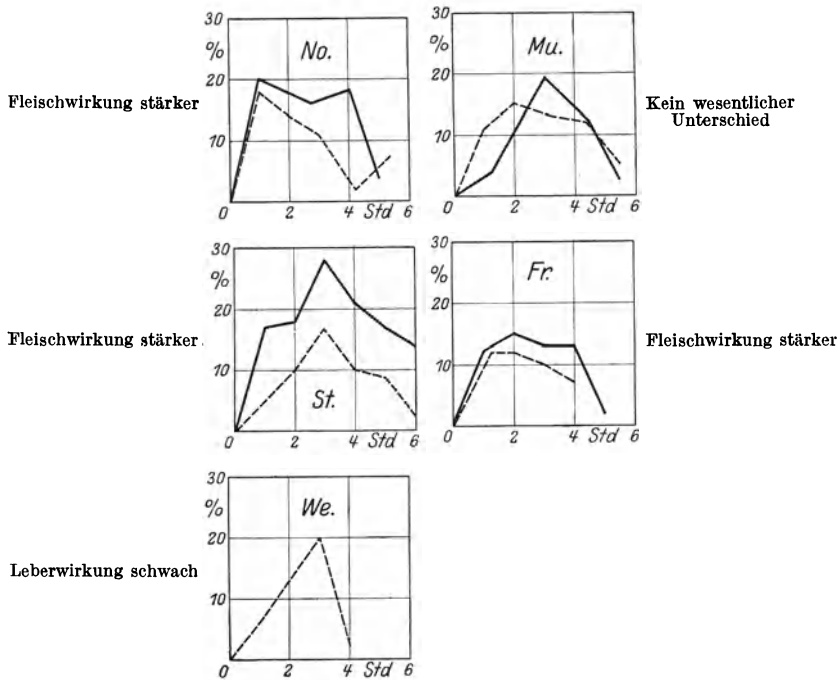


Abb. 14. Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung bei Verabreichung von — Hackfleisch allein, - - - Leber allein. (Aus NOTHAAS und MULZER.)

dargetan, wo allerdings erst recht die Beendigung der Versuche fehlt. Der einzige Versuch Mu. fällt vielleicht aus der Reihe. Die Autoren nehmen auf Grund eigens hierzu gemachter Versuche über die Magenentleerung an, daß bei reinen Fleischgaben infolge zu langsamer Magenentleerung verzögerte Resorption eintritt und so meine Ergebnisse zu erklären wären. Daß schon PENZOLDT die gute Magenentleerung nach 250 g Fleisch klargestellt hat, daß aber neuerdings KRAUSS und RETTIG durch Magendurchleuchtung nach reiner Fleischnahrung eine gute Magenentleerung nach 4½ Stunden nachgewiesen haben, scheint den oben genannten Autoren entgangen zu sein. Leider haben sie die für sie naheliegende Versuchsanordnung Leber mit und ohne Beigaben nicht angestellt. Ein Satz scheint mir noch wichtig aus ihrer Arbeit: „Bei den beiden Autoren ergab sich während der Versuche eine Senkung des Grundumsatzes von 8–10%, entsprechend ähnlichen Erfahrungen von KESTNER bei häufig gestoffwechselten Personen“. Das gilt wohl unserer Erfahrung nach sicher bei gleich aufeinander-

folgender Untersuchung des O_2 -Verbrauches, wie dies GESSLER und später auch MARK bei den Wärmeregulationsversuchen veröffentlicht haben. Bei Einhaltung der beschriebenen Nüchternruheumsatzbedingungen nach Einstellung des nahezu konstanten Grundumsatzes ist derlei aber nicht zu beobachten. Ich nehme daher an, daß die nach Leber an den nächsten Tagen gefundenen Senkungen des Grundumsatzes wie in meinen Versuchen die Folge der Lebergaben waren. Die abgebildeten Kurven der Arbeit von NOTHAAS und MULZER bestätigen meine Ergebnisse von selbst (Abb. 14).

Sehr interessant sind Untersuchungen von C. MÜLLER aus dem ASHERSchen Institut über den Einfluß von Leberpräparaten, vorwiegend Hepatrat (100 bis 120 g Frischleber entsprechend), auf den Arbeitsumsatz und -stoffwechsel des Menschen an vier gesunden Studenten. Er fand nach Lebergaben ein geringes Absinken der Pulsfrequenz. Die Atemfrequenz erlitt keinerlei Veränderung, was der Autor auf gutes Training der Versuchspersonen bezieht. Der Grundumsatz wurde nicht wesentlich verändert. Immerhin sank in zwei von vier Versuchen der Grundumsatz um $-10,5$ und $-15,2\%$. Vor allem fand MÜLLER eine Verminderung der Größe des Arbeitsumsatzes im Sinne einer Einschränkung der energetischen Vorgänge, die sich auch auf die erste Erholungsperiode erstreckten und auch eine wesentliche Verminderung der Pulsfrequenz nach Arbeit gegenüber Versuchen ohne Leber zeigte.

Über interessante Unterschiede der Schweißsekretion zwischen Fleisch- und Leberfütterung berichten FRÖHLICH und ZAK, die bei Katzen mit einseitig durchschnittenem Ischiadikus nach Leber außer der bei Fleisch auftretenden Aufregungsschweißsekretion auch noch eine mechanisch auslösbare Schweißsekretion fanden. Die Autoren nehmen eine Umstimmung des Wasserwechsels durch anhaltende Leberfütterung an und bringen dies in Einklang mit Versuchen einiger Autoren, die auf eine diuresefördernde Wirkung von Leberkost hinweisen (PORGES, siehe auch MOLITOR und GLAUBACH.) ABDERHALDEN berichtet, daß bei Fütterung von roher bzw. gekochter Pferdeleber ein erheblicher Teil der Versuchstauben Erscheinungen von seiten der Haut (Ekzeme, struppiges Gefieder) zeigten.

In letzter Zeit befaßte sich noch HERZFELD mit der Frage der Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung von der Art des verabfolgten Eiweißes. Seine Versuche sind mit 200 g Rindfleisch bzw. Leber oder 150 g Magerkäse, 40 g Butter, einem Butterbrötchen und etwas Milchkaffee ausgeführt. Auch hier erhielten die lebergesunden Menschen einige Tage vor den Leberversuchen das Fleisch. Es ist leider der Arbeit nicht zu entnehmen, wie lange der Gaswechsel verfolgt wurde und ob eine entsprechende KROGH-Standardkost voranging. Aus den Versuchen sind nur drei Beispiele gebracht (s. Tabelle 6). Abgesehen von 2 Fällen ergab

Tabelle 6 (II der Arbeit HERZFELD).

Nr.	Datum	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Grundumsatz	Spezifisch- dynamische Eiweißwirkung	Bemerkungen
1.	11. VI.	25	168	62	$- 6,3\%$	$+ 16,0\%$	Fleisch
	13. VI.				$- 3,5\%$	$4,5\%$	Leber
2.	12. VI.	17	162	76	$- 14,2\%$	$+ 22,5\%$	Fleisch
	19. VI.				$- 15,5\%$	$+ 18,2\%$	Leber
3.	27. VI.	25	167	58	$+ 0,3\%$	$+ 28,4\%$	Fleisch
	28. VI.				$+ 2,8\%$	$+ 20,2\%$	Leber

die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach Lebereiweiß ähnliche Werte wie nach Muskeleiweiß. Fall 1 entspricht den Ergebnissen von SCHLUMM, der auch erst Fleisch gab. Doch ist die Leberwirkung auch wesentlich geringer als dem SCHLUMMschen Verhältnis 31,6:14,5% entspricht. Auch HERZFELD'S Versuche sind im Juni, also im Sommer angestellt. Fall 2 ist kein Normalfall: Grundumsatz — 14,2%. Fall 3: Am Tage nach Fleisch Leber. Selbst hier eine geringere spezifisch-dynamische Leberwirkung.

Im Anschluß an einen Vortrag von HERZFELD in Berlin berichtete GRASSHEIM bei perniziöser Anämie über eine oft doppelt so starke spezifisch-dynamische Leberwirkung, als sie bei Fleisch erzielbar ist. (Untersuchungen, mit denen er schon seit längerem beschäftigt ist, GRASSHEIM 1929.) Diesem Befund entspricht wohl eine Angabe von CROSETTI, der bei einer Frau mit typischem Biermer nach 200 g Leber fast die gleiche spezifisch-dynamische Wirkung als nach Einnahme der gleichen Gewichtmenge von Muskelfleisch fand, hingegen bei einer Anämie einer graviden Frau nach Leber fast keine spezifisch-dynamische Wirkung, jedoch nach gleicher Muskelfleischmenge eine Steigerung um 23% beschrieb (allerdings nur 90 Minuten verfolgt). Ich füge einen ähnlichen Fall einer sehr schweren sekundären Anämie an, der nach

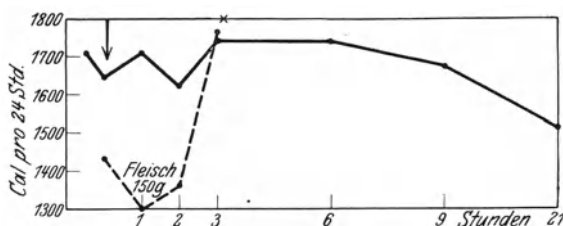


Abb. 15. Wärmemehrung nach 250 g Leber — und zwei Tage später 150 g Fleisch ----. × Versuch mußte abgebrochen werden.

250 g Leber auch keinerlei spezifisch-dynamische Wirkung zeigte (Abb. 15). Man sieht auch wieder die Senkung des Ruhenüchternumsatzes nach 48 Stunden.

Die Arbeit von KERTI bedarf keiner Besprechung, weil die Autorin nur 90—120 Minuten lang den O₂-Verbrauch verfolgt hat und 150 g Kalbfleisch bzw. Kalbsleber + 50 g Brot gegeben hat. Es sind übrigens bei ihr auch keine Standardbedingungen eingehalten und außerdem Ergebnisse an Gesunden und Kranken durcheinander geworfen.

Tabelle 7 (nach CHINIS Versuchen).

	Datum		Ausgangswert	Nach			
				1½	2	2½	3½
				Stunden			
B. S.	21. VI.	200 g Fleisch	— 5	+ 10,2	+ 23	+ 22	+ 34
23	23. VI.	200 g Leber	— 2,5	± 0	+ 8	+ 6	+ 2,2
C. M.	19. XI.	200 g Fleisch	— 3	+ 21,5	+ 32	+ 15,2	— 3
22	26. XI.	200 g Leber	± 0	+ 4	± 0	— 16	— 16
	28. XI.	200 g Fleisch	— 3	+ 20	+ 16	+ 1	+ 5
	2. XII.	200 g Leber	— 1	+ 4,5	+ 2	— 6	— 7
M. L.	19. VI.	250 g Fleisch	+ 3	+ 17	+ 32,2	+ 15	—
26	12. VI.	300 g Leber	— 3	+ 6	+ 9	— 2	—

Bald nach dem Erscheinen von MARKS Arbeit hat V. CHINI unter RONDONI im Rahmen von Untersuchungen über eiweißreiche und purinreiche Diäten Kontrollversuche über das Zurücktreten der spezifisch-dynamischen Wirkung

nach Leber aufgenommen. Er fand bei den Versuchspersonen (Alter 22 bis 26 Jahre alt), die eine ausgesprochene spezifisch-dynamische Fleischwirkung nach 200 bzw. 250 g Rindfleisch aufwiesen (Gasanalyse mit Douglassack-Haldane), eine sehr geringgradige Steigerung der Verbrennungen nach der gleichen Lebermenge. Seine über $3\frac{1}{2}$ Stunden ausgedehnten diesbezüglichen Versuche zeigt die vorhergehende Tabelle 7. In einem der drei Fälle sehen wir ein starkes Absinken des Gaswechsels nach Leber (um -16%).

Hingegen fand er bei einigen Versuchspersonen, die nahezu keine spezifisch-dynamische Fleischwirkung aufwiesen, die Wirkung von Leber sehr ausgesprochen oxydationssteigernd. Hierzu muß nach meinen vorangehenden Ausführungen bemerkt werden, daß ein Fehlen der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung unter normalen Standardbedingungen beim Gesunden nach 200 g Fleisch nicht beobachtet wird. Hier handelte es sich entweder um eine stark verzögerte spezifisch-dynamische Fleischwirkung, was bei $3\frac{1}{2}$ -Stundenversuchen nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden kann oder hier haben, was wahrscheinlicher ist, unbekannte Ursachen den Eiweißstoffwechsel störend beeinflußt. An Ratten, die in dem Kleintierrespirometer von KESTNER und GROEBELS untersucht wurden, fand CHINI nach Rinderleber zumindest keine wesentliche spezifisch-dynamische Wirkung, doch sind diese Resultate, wie er selbst hervorhebt, mit Rücksicht auf die Fehlerquellen der verwendeten Methodik mit Vorsicht aufzunehmen.

Die Besprechung all der bisher erschienenen Arbeiten zur spezifisch-dynamischen Wirkung von Leber habe ich vor allem deshalb für notwendig gehalten, um nochmals zum Teil an Hand von ihnen darauf hinzuweisen, daß Versuche zur Klärung der Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß unbedingt unter den von mir wieder betonten Standardbedingungen auszuführen sind. Schließt man die Versuche mit Lebereiweiß, die diesen Bedingungen nicht entsprechen, von der Beurteilung aus, so findet man einen gleichmäßigen Ausfall der Wärmemehrung nach Lebereiweiß, der meine Angaben voll bestätigt.

Wichtig sind auch noch Untersuchungen über den Blutzuckerspiegel nach Lebergaben. Schon 1927 beobachteten MURPHY und BLOTNER, daß Leute bei einer leberreichen Kost oft starken Hunger bekommen und über Beschwerden klagen, die ähnlich einer Hypoglykämie sind. Sie fanden nun, daß das Blutzuckerniveau nach bestimmten Mengen Leber fiel und niedriger blieb als bei gleicher Eiweißzufuhr ohne Leber. Bald darauf berichtete SHINMEN nach großen Isohepatotoxinmengen eine Abnahme des Leberglykogengehaltes von weißen Ratten nebst Hyperglykämie. Später fand er nach kleinen Mengen steriler Emulsion von Kaninchenleber einen geringen Blutzuckerabfall, nach großen wiederum eine Steigerung. Endlich konnte BLOTNER und MURPHY über starke Blutzuckersenkung nach Leberextrakten beim Diabetiker berichten. Es bestehen also auch hier für den Menschen Beziehungen zwischen Lebergaben und Blutzuckerniveau, ähnlich wie ich dies nach großen Milzgaben beschrieben habe, was inzwischen von verschiedener Seite bestätigt wurde (SCHLIEPHAKE, MARX). Beim Hunde (sowohl beim normalen, wie beim pankreatektomierten) fanden DE PENCIER, SOSKIN und BEST den Blutzucker 3, 6 und 9 Stunden nach Aufnahme roher Rindsleber nicht wesentlich verändert. Allerdings fand sich beim Normaltier 3 Stunden nach Leber ein Absinken.

Von nur indirekter Bedeutung für den Stoffwechsel sind eine Reihe von Befunden, die nur andeutungsweise erwähnt seien.

NEIDHART und BANNASCH haben 12—32 Tage lang an 8 gesunde junge Männer täglich 500 g Leber in rohem oder gebratenem Zustande verabreicht, ohne wesentliche Veränderungen außer im *Gallenfarbstoffwechsel* zu finden. Leider keine Berücksichtigung des energetischen Stoffwechsels.

Auch Veränderungen des Blutbildes sind nach Lebergaben von vielfacher Seite festgestellt worden. Auftreten polyzythämischer Blutbilder bei Gesunden und Kranken (Perniciosa) (PAL 1927 u. v. a., siehe BANNASCH und NEIDHART l. c.). Bei jugendlichen Rekonvaleszenzen fanden SMITH und WITHBY nach längeren Lebergaben einen Anstieg der absoluten Zahlen der Eosinophilen und MEULENGRACHT und HOLM fanden bei Kranken, denen sie täglich 300 g rohe Leber gaben, nach 4 Wochen regelmäßig Vermehrung der Eosinophilen um 20—74% (nicht aber bei angebratener Leber). Es sei hier erwähnt, daß nach Milzaufnahme die Eosinophilen im Blute abnehmen (MARK).

Eigenartig sind auch die jüngst mitgeteilten Befunde von STARLINGER, der bei Normalpersonen nach großen Lebergaben die Reversion der Hämolyse manchmal gefördert sah, allerdings verhältnismäßig häufig keine Reversionsänderung, nach Milzzufuhr hingegen (Splenoglandol, Spenotrat) gewisse gegensätzliche Verschiebungen der Reversion beobachtete.

Endlich haben GOERNER und HALEY mit Extrakten frischer Lammleber eine blutdrucksenkende Wirkung erzielt.

Fassen wir nun die gesamten Ergebnisse, die sich über die Auswirkung der Leber als Eiweißnahrungsmittel ergeben haben, zusammen, so sieht man wohl auf den ersten Blick große Unterschiede gegenüber der Fleischwirkung. Was FR. v. MÜLLER als Folge überschüssiger Eiweißzufuhr, als Reizwirkung auf die lebende Zelle betont hat, die Steigerung der Oxydationsprozesse, Erregung des Herzens, der Atmungsorgane und des Nervensystems tritt nach Aufnahme von Lebereiweiß wenig oder gar nicht in Erscheinung. Man kann wohl in keiner Hinsicht von einer „aufregenden Wirkung“ der Leber sprechen, wie dies vom Fleisch getan wird. Im Gegenteil tritt in mehrfacher Beziehung eine Hemmung gewisser Lebensvorgänge ein.

1. Der Gaswechsel zeigt eine Tendenz zum Absinken für längere Zeit. Die spezifisch-dynamische Wirkung des Lebereiweißes tritt kaum in Erscheinung. Vielleicht ist auch die spezifisch-dynamische Fleischwirkung nach Lebergaben eingeschränkt (MARK, SCHLUMM, CHINI u. a.).

2. Der Arbeitsstoffwechsel sowie der Erholungsumsatz ist nach Leberpräparaten deutlich vermindert (MÜLLER).

3. Große Lebergaben haben im Gegensatz zu Fleisch keine starke Steigerung der Atemfrequenz zur Folge. Es besteht sogar eine Neigung zum Absinken der Atemfrequenz (MARK nach eigenen und SCHLUMMs Versuchen; MÜLLER).

4. Die Pulsfrequenz, sowohl in der Ruhe als während und nach Arbeitsleistung ist nach Leberextrakten niedriger als vorher (MÜLLER). Auch eine blutdrucksenkende Wirkung soll diesen zukommen (GOERNER und HALEY).

5. Nach Lebergaben sind Veränderungen des Blutbildes (Eosinophilien und Polyzythämien) beschrieben und der Blutzucker soll im senkenden Sinne beeinflussbar sein (BLOTNER und MURPHY).

Hier sind also noch eine Menge Fragen zu klären, um die Stellung der Leber als Nahrungsstoff verstehen zu können. Ob es jahreszeitliche Schwankungen im Ausfall der Wirkung gibt, die durch Veränderung der Zusammensetzung

der Leber¹ im Winter und Sommer infolge der unterschiedlichen Fütterung der Tiere einerseits, einem verschiedenen Zustand der Tiere selbst andererseits bedingt sind, muß untersucht werden; ferner inwieweit ständige Unterschiede zwischen der Leber vom Rinde (Ochs) und Kalbsleber bestehen, wie sie SCHLUMM beobachtet hat. Vielleicht sind auch hier Ernährungseinflüsse auf die Zusammensetzung der Leber von Bedeutung. Das Kalb nimmt vorwiegend animalisches, das Rind vorwiegend pflanzliches Eiweiß auf. Immerhin sind die Auswirkungen trotz gleicher N-Zufuhr sehr verschiedene und es ist naheliegend, nach dem Verhalten der N-Ausscheidung nach Leber zu fragen. Für die N-Ausscheidung im Harn haben SCHLUMM und BRECHMANN in ihren Versuchen, und zwar im Sechsstundenharn, keinen wesentlichen Unterschied gegenüber Fleisch gefunden, aber hier können nur über längere Zeiträume bis zum vollständigen Abklingen jeglicher Wärmemehrung ausgedehnte Versuche, die im Stickstoffgleichgewicht der Versuchsperson ausgeführt sind, eine Entscheidung bringen. Auch wird man vor allem die einzelnen Fraktionen des Gesamt-Harn-N quantitativ festlegen müssen, vor allem aber die Aminosäurequote, um vielleicht hierin weitere

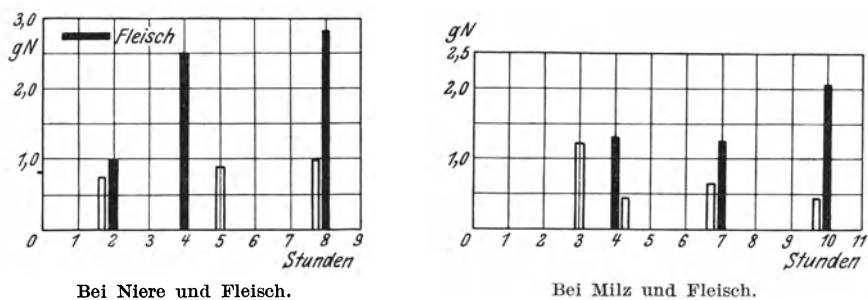


Abb. 16. Stickstoffausscheidung.

Erklärungen für die eigenartige unterschiedliche Wirkung zwischen Leber und Fleisch zu finden.

Jedenfalls scheinen die bisherigen Angaben von SCHLUMM und BRECHMANN über die N-Ausscheidung nicht unbedingt für eine verzögerte Resorption von Lebereiweiß zu sprechen. Auch HOESSLIN (zitiert bei HERZFELD) hat ja die Verweildauer von Leber im Magen und ihre Verdauung meist nur etwas länger als die des Muskeleiweißes gefunden. Vorläufige Röntgenuntersuchungen mit Leber- und Bariumbrei scheinen aber für keinen wesentlichen zeitlichen Unterschied der Magenentleerung gegenüber Fleisch zu sprechen.

Bei den gleich noch zu erörternden Versuchen mit Niere und Milz habe ich allerdings häufig (bei Milz fast gesetzmäßig) in der Hauptauswirkungszeit der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung, das ist in den ersten 8—10 Stunden nach der Aufnahme die im Harn ausgeschiedenen N-Mengen bei Fleisch am größten gefunden. Sie betragen bei Fleisch meist über 60% der aufgenommenen N-Menge, während sie bei Milz und Niere nur 30—40% betragen (Abb. 16).

Auch an Unterschiede in der Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach Leber dem Fleisch gegenüber muß gedacht werden. Es sei nur an die

¹ Es sei hier nur auf die von EHRENBURG gefundenen Unterschiede in der Leberzusammensetzung (Aminosäuren) beim jungen und alten Kaninchen nochmals hingewiesen.

bekanntem Versuche von WALDBOTT über die den respiratorischen Stoffwechsel steigernde Wirkung zugeführter Säuren erinnert. SCHLUMM und BRECHMANN haben die p_H -Werte des Urins ohne Unterschied zwischen Fleisch und Leber gleichmäßig nach der sauren Seite hin absinken gesehen¹. Hier muß aber die feinere Regulation des Säurebasengleichgewichtes untersucht werden (Alkalireserve und p_H des Blutes, sowie alveoläre CO_2 -Spannung), bevor diese Frage beantwortet werden kann.

Sehr interessant sind die Versuche von KISCH, die eine Abhängigkeit der atemungssteigernden Wirkung von Phenylalanin und Alanin an Nierengewebe von der p_H deutlich erwiesen. Doch sind die Untersuchungen dieser Beziehungen noch nicht spruchreif.

Haben wir nun eingangs die wichtige Stellung der Leber im Stoffhaushalt des Eiweißes auf Grund bekannter biologischer Prüfungsmethoden und Ausschaltungsversuche (Atmung in vitro, Durchströmung, Pfortaderblutableitung, partielle und totale Exstirpation) erkannt, so sehen wir nun auch, daß die Zufuhr des Organes als Nahrungseiweiß auf peroralem Wege eine wesentliche Umstellung in der Reaktionsfähigkeit des Körpers hervorruft, die vielleicht auch, wie bei Fleisch, über das vegetative Nervensystem in Erscheinung tritt, aber nicht in erregendem, sondern in hemmendem Sinne.

c) Wirkung von Niere, Bries und Milz.

Nach diesen für das Verständnis der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung auffälligen Ergebnissen war es naheliegend, noch einige andere eiweißhaltige Nahrungsmittel zu untersuchen. Zunächst wurden vergleichend eine Reihe von Versuchen mit 250 g Niere angestellt. Sie ergaben für dieses Organ eine wesentlich geringere dynamische Wirkung als für das Fleisch. Die Mittelwertskurve zeigt das Ergebnis von vier Versuchen an je 2 männlichen und weiblichen Versuchspersonen. Wir ersehen daraus den im allgemeinen niedrigeren Verlauf der Nierenkurve, der sich auch darin äußert, daß nach 24 Stunden der Ausgangswert erreicht ist. Senkungen der Oxydationsvorgänge unter den Ausgangswert wurden dabei nicht beobachtet. Im Verhalten der Atemfrequenzen ergab sich kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied gegenüber Fleisch.

Auch Bries wurde untersucht. MARK fand den Verlauf der Kurve etwas niedriger als nach Fleisch. Einen sehr auffälligen Unterschied hatte 1929 SCHLUMM in drei Versuchen festgestellt, in der Art, daß jedesmal der O_2 -Verbrauch unter den Ausgangswert herunterging. Der Unterschied betrug maximal

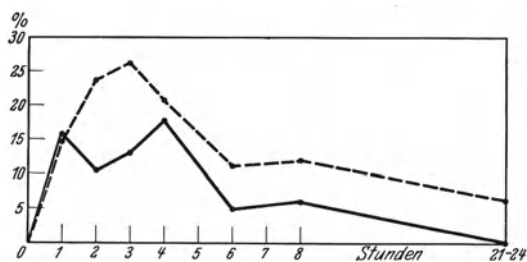
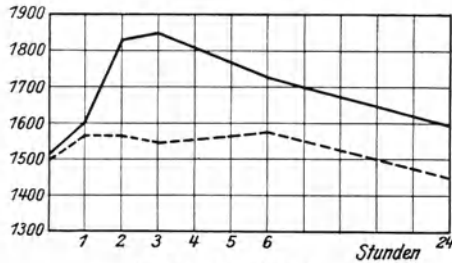


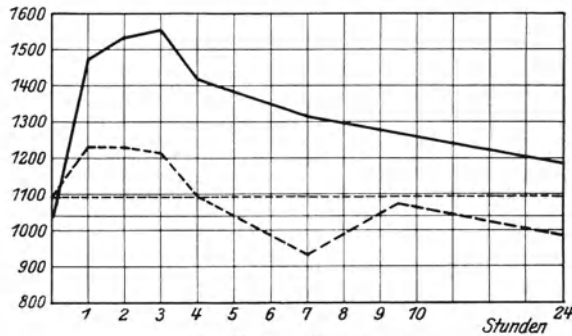
Abb. 17. Wärmemehrung nach 250 g Niere •—• und Fleisch ——— (Mittelwertskurven).

¹ Doch berichtete neuerdings SCHLUMM in einer Diskussionsbemerkung zu dem vorliegenden Vortrag, doch gewisse Unterschiede in dem Säuregrad des Harnes gefunden zu haben in dem Sinne, daß fallweise nach Fleisch eine stärkere Verschiebung zur sauren Seite hin eintrat als nach Leber.

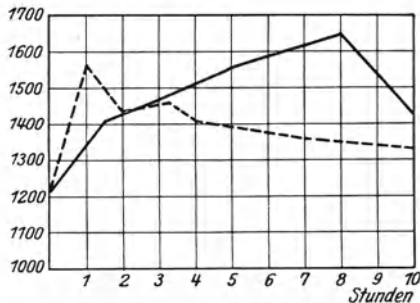
3—9⁰/₀ des Anfangswertes. Eine Steigerung entsprechend der Fleischwirkung konnte er nicht beobachten. In weiteren von SCHLUMM und BRECHMANN fortgesetzten Versuchen konnten allerdings keine übereinstimmenden Resultate für Kalbsbries gewonnen werden (1930). Während in Einzelversuchen die absolute spezifisch-dynamische Wirkung (Sechsstundenversuch) nur 8,6 bzw. 6,0⁰/₀ betrug, ergaben sich auch Werte von + 23,6 und + 23,4⁰/₀.



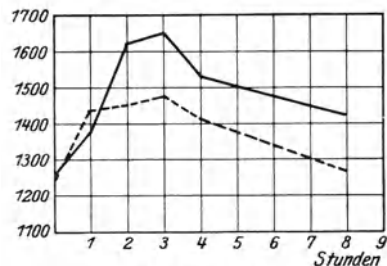
a) Leber und Fleisch.



b) Milz und Fleisch.



c) Thymus und Fleisch.



d) Niere und Fleisch.

Abb. 18 a—d. Wärmemehring nach Nahrungseiweiß. ——— Fleisch.

Als ein dem Lebergewebe als auch dem reticuloendothelialen System angehörig nahestehendes Organ wurde weiter im Rahmen anderer Untersuchungen über die Stellung der Milz im Stoffwechsel die spezifisch-dynamische Wirkung von *Milzeiweiß* von MARK untersucht. Dabei fand sich bei Versuchen am Menschen, daß die Wärmemehring nach Aufnahme von 250 g Milzeiweiß eine nur sehr geringgradige ist und daß im Anschluß daran länger anhaltende Senkungen der Oxydationen unter den Ausgangswert beobachtet werden. Auch

eine weitere Umstellung des Eiweißstoffwechsels wurde beobachtet. Die spezifisch-dynamische Fleischwirkung zeigte einige Tage nach vorhergehender Milzzufuhr einen veränderten Ablauf. Diese Ergebnisse konnten auf den Internistenkongressen 1929 und 1930 bereits mitgeteilt werden. Ausführlich wird über diese Milzwirkungen an anderer Stelle berichtet, wo Details einzusehen sind. Es wäre nur noch hervorzuheben, daß die beobachteten Senkungen nach Milzeiweiß viel hochgradiger waren als wir es im vorangehenden für Leber beschrieben haben. Die angegebenen Milzbefunde wurden inzwischen am Meerschweinchen von SCHNEIDER und NIETZSCHKE bestätigt.

Man ersieht also beim Vergleich der Wirkung verschiedener eiweißhaltiger Nahrungsmittel eine gewisse Organspezifität in bezug auf den Ablauf der Wärmemehrung.

Bedenkt man zum Schlusse außer der beschriebenen Leberwirkung die geringere spezifisch-dynamische Wirkung von N-äquivalenten Mengen von *Niere* und vor allem die eigenartige Beeinflussung des Organismus nach Milzeiweiß, so müssen wir die eingangs gestellte Frage also beantworten:

Die Organherkunft des tierischen Eiweißes spielt für den Ausfall der Wärmemehrung und der etwaigen spezifisch-dynamischen Wirkung und darüber hinaus für die allgemeine Auswirkung der Nahrungszufuhr im Organismus eine wichtige, bisher vernachlässigte Rolle.

Das wesentlich Neue an diesen Feststellungen ist also einerseits der Beweis, daß der Begriff spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zu weit gefaßt war und man nunmehr nur mehr von einer spezifisch-dynamischen Wirkung eines speziellen Eiweißes (Fleischeiweiß, Milcheiweiß, Lebereiweiß, Milzeiweiß, Pflanzeneiweiß usw.) sprechen darf. Geht man den Gedankengang zu Ende, darf man eigentlich für Lebereiweiß und vor allem für Milzeiweiß überhaupt nicht mehr von einer spezifisch-dynamischen Wirkung sprechen. Denn es kommt ja häufig gar nicht zu einer Mehrsteigerung der Verbrennungsprozesse über die als Leber zugeführte Calorienmenge hinaus. Das gleiche gilt für Milzeiweiß.

Es ist daher meines Erachtens wesentlich deutlicher *von der Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß* und ihrem Verhalten zu sprechen.

Neu ist ferner die Tatsache, daß durch perorale Aufnahme eines viel Eiweiß enthaltenden Nahrungsmittels wie Leber und Milz eine länger anhaltende Senkung der Oxydationen nachgewiesen wurde, eine bisher in der Biologie der Eiweißnahrungsstoffe und Nährstoffe im allgemeinen nur als vorübergehend beschriebene Erscheinung.

Senkungen des Umsatzes an sich sind, wie gesagt, in der Ernährungslehre nichts Neues. Sie finden sich nach manchen Nahrungsreaktionen, sie sind ein Zeichen chronischer Unterernährung. Bei Unterfunktion der Schilddrüse und nach Beruhigungsmitteln und endlich als Nachwirkung schwerer körperlicher Arbeit ist der Umsatz gemindert. Für die Senkung bei Hypothyreosen und nach Beruhigungsmitteln wird man die Annahme einer Hemmung im vegetativen Nervensystem leicht verstehen können. Die länger anhaltende Senkung des Umsatzes (bis zu 30%) bei Sportlern, wie ich es zum ersten Male an einem größeren Material beschrieben und als typisch bezeichnet habe und wie sie in

der Folge von GOLLWITZER-MEIER und SIMONSOHN, von JAHN, von v. ROSTOZKI vielfach bestätigt wurde, kommt wohl auch durch eine Beeinflussung des autonomen Systems zustande. Aber auch die Senkung bei Unterernährung, die man sich als den Ausdruck einer biologischen Adaptation der Gewebe auf die verringerte Zufuhr von Nährstoffen vorstellt (GRAFE); kann wohl über das vegetative System zustande kommen.

Für die umsatzsenkende Wirkung von Milzeiweiß habe ich an anderer Stelle das vegetative Nervensystem verantwortlich gemacht. Es wird demnach auch für die Leberwirkung die Annahme einer Wirkung auf dem gleichen Wege sehr wahrscheinlich.

Hier denkt man unwillkürlich auch an die Nucleinsäureversuche von ABELIN, RAPPORT und vor allem REINWEIN, der ja als erster diese Frage in größerem Maßstabe untersucht hat, in denen doch deutliche Senkungen des Umsatzes konstatiert wurden. Natürlich müssen dabei toxische Wirkungen, die ja an sich auch Senkungen der Verbrennungsvorgänge bedingen können, ausgeschlossen werden.

Übersieht man nun die ganzen bisherigen Befunde und sucht man aus ihnen eine alles umfassende Erklärung der Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß zu geben, dann wird man auch jetzt, wie schon auf S. 189 ausgeführt, vorderhand verzichten müssen, eine solche zu geben.

Es wird vielmehr Aufgabe weiterer Untersuchungen sein müssen, die Beziehungen z. B. der Lebereiweißaufnahme teils zum Aminosäuren-, teils zum Nucleinsäurestoffwechsel auf der einen Seite, zum vegetativen Nervensystem auf der anderen Seite aufzudecken.

Das Problem der Nahrungsreaktion nach Eiweiß wird damit noch komplizierter, besonders wenn man bedenkt, daß bisher nur das physiologische Verhalten besprochen wurde.

Aber hier liegt eben der Weg zu weiteren Untersuchungen. Es wäre immerhin zu begrüßen, wenn bei dem skizzierten Stand der Dinge nicht jeder Untersucher, der ein neues für die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß wichtiges Moment gefunden hat, sich verpflichtet fühlte, nun auch seinerseits eine neue Theorie für das Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Wirkung aufzustellen, da uns ja ein paar ganz ausgezeichnete Arbeitshypothesen zur Verfügung stehen (s. Besprechung GRAFE (2), neuerdings LUNDSGAARD).

IV. Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen¹.

Von

H. WENDT-Breslau.

Inhalt.	Seite
Literatur	213
Einleitung	222
I. Physiologie der Fettresorption	223
1. Vorgänge bei der Fettresorption im Darm	223
2. Ausnutzung der Fette im Magen-Darmkanal	231
3. Veränderungen des Fettgehaltes des Blutes infolge Fettresorption	232
II. Physiologie der Lipoidresorption	234
III. Störungen der Fettresorption	236
1. Störungen der Fettresorption infolge Mangel an Pankreassekret im Darm	237
2. Störungen der Fettresorption infolge Mangel an Galle im Darm	244
3. Störungen der Fettresorption infolge Störungen der Darmfunktionen	248
a) Bei der BASEDOWSchen Krankheit	248
b) Bei Entzündungen der Darmschleimhaut	251
c) Nach Magenresektionen	255
d) Nach Dünndarmresektionen	255
e) Bei der Sprue	256
f) Beim Darmamyloid	257
g) Bei Krankheitsbildern mit Pfortaderstauung	257
h) Bei Lebercirrhosen	258
i) Bei der Hypoleucia splenica	264
k) Bei der perniziösen Anämie	265
l) Bei anderen Blutkrankheiten	265
IV. Beeinflussung nicht pankreatogen bedingter Fettresorptionsstörungen durch Pankrophorin	265
V. Störungen der Cholesterinresorption	266
VI. Zusammenfassung	269

Literatur.

Benutzte zusammenfassende Arbeiten.

- ABDERHALDEN: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1923.
ALBU: Beiträge zur Diagnostik der inneren und chirurgischen Pankreaserkrankungen. Halle 1911.
BAUER, J.: Innere Sekretion, 1927.
BICKEL: Magen und Magensaft. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 4, S. 503.
BOAS: Achylia gastrica. Neue dtsh. Klin. 1, 112.

¹ Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau (Direktor: Professor Dr. W. STEPP).

- BRUGSCH: Dünndarm und seine Sekrete. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 4, S. 558.
- BÜRGER: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Erg. inn. Med. **34**, 583.
- CLAUDE-BERNARD: Mémoire sur le pancréas. Paris 1859.
- EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 4, Teil II, S. 1035.
- FRANK: Die hämorrhagischen Diathesen. Handbuch der Krankheiten des Blutes und blutbildenden Organe von A. SCHITTENHELM.
- FÜRTH: Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie, 1928.
- GANTER: Darmuntersuchungsmethoden. Neue dtsh. Klin. **2**, 409.
- Darmentzündungen und Darmgeschwüre. Neue dtsh. Klin. **2**, 443.
- GLÄSSNER: Allgemeine Diagnose der Pankreaserkrankungen. Erg. inn. Med. **6**, 29 (1910).
- GROSS-GULEKE: Erkrankungen des Pankreas. Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin: Julius Springer 1924.
- GUBERGRITZ: Fortschritte der funktionellen Pankreasdiagnostik. Slg. Abh. Verdgskrkh. **11**, H. 5.
- HAMMARSTEN: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1926.
- HEIBERG: Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914.
- HORSTERS: Pankreatitis. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von BRUGSCH, Erg.-Bd. 5, S. 133.
- KATSCH: Achylia gastrica. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 3, Teil I, S. 578.
- LÉPINE: Le diabète sucré. Paris 1909.
- LESSER: Drüsen des Verdauungsapparates. Pankreas und sein Sekret. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 4, S. 577.
- MEYER, L. F.: Die Fette im Stoffwechsel. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 8, S. 422.
- MUNK: Physiologie des Menschen und der Säugetiere. Berlin 1899.
- NOORDEN, C. v.: Klinik der Darmkrankheiten, 1921.
- PINCUSSEN: Die Ausnutzung der Nährstoffe. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 5, S. 295.
- REIS, VAN DER: Die Darmbakterien des Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **27**, 277.
- RONA u. WEBER: Fermente der Verdauung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3, S. 910.
- ROSENTHAL: Die Galle. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3, S. 876.
- SATTLER u. BORCHARDT: Ätiologie und Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von BRUGSCH, Erg.-Bd. 5, S. 223.
- SCHAEER, VAN DER: Die tropischen Aphthen. C. MENSES Handbuch, 2. Aufl., Bd. 3. 1914.
- SCHAEUNERT: Verdauung der Wirbeltiere. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 5, S. 56.
- SCHLESINGER: Basedowsche Krankheit. Neue dtsh. Klin. **2**, 43.
- SCHMIDT, AD.: Erkrankungen des Pankreas. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von BRUGSCH, Bd. 6, S. 1.
- u. LOHRISCH: Die Funktionsprüfung des Darmes und die Darmdyspepsien. Spezielle Pathologie und Therapie von BRUGSCH, Bd. 6, S. 81.
- SCHMIDT-STRASBURGER: Die Faeces des Menschen, 1903.
- SCHMITZ: Chemie der Fette. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3, S. 160.
- SCHULZ, F. N.: Stoffwechsel der Phosphatide. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 8, S. 534.
- Cholesterinstoffwechsel. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 8, S. 545.
- SEILER: Die Erkrankungen des Darmes. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 3, Teil II, S. 256.
- SEYDERHELM: Störungen in der Darmresorption. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 82.

- STARLING u. PINCUSSEN: Die Resorption der Fette. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 5, S. 234.
- STEFF: Pankreas. Neue dtsh. Klin. 8, 562.
- u. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.
- STRASBURGER: Die einzelnen Erkrankungen des Darmes. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 3, Teil II, S. 323.
- STRAUSS, H.: Durchfall. Neue dtsh. Klin. 2, 766.
- UMBER: Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 3, Teil II, S. 1.
- VERZÁR: Die Resorption aus dem Darm. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 3.
- Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiete der Darmresorption. Erg. Physiol. 32, 391 (1931).
- VOIT, C. v.: Über die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal. Stuttgart 1882.
- WOHLGEMUTH: Die Bedeutung der Galle für die Verdauung. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, Bd. 4, S. 618.
- ZONDEK, H.: ADDISONSCHE Krankheit. Neue dtsh. Klin. 1, 154.
- Die Krankheiten der inneren Sekretion, 1926.

Benutzte Einzelarbeiten.

- ABELMANN: Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasextirpation mit besonderer Berücksichtigung der Fettresorption. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
- ADLER, E.: Beiträge zur Frage der Fettresorption unter pathologischen Verhältnissen beim Menschen und beim Tiere. Z. klin. Med. 66, 302 (1908).
- Über die Einwirkung von Gallensäuren auf die Lösung von Kalkseifen im Stuhl. Arch. Verdgskrkh. 40, 174 (1927).
- ALBU: Über die Grenzen der Zulässigkeit ausgedehnter Darmresektionen. Berl. klin. Wschr. 1901, 1248.
- ARGYRIS u. FRANK: Die Resorption der Monoglyceride der höheren Fettsäuren. Z. Biol. 59, 143 (1918).
- ARNSCHINK: Versuche über die Resorption verschiedener Fette aus dem Darmkanal. Z. Biol. 26, 434 (1890).
- AUTENRIETH u. FUNK: Über colorimetrische Bestimmungsmethoden: Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münch. med. Wschr. 1913, 1243.
- AXHAUSEN: Über die obere Grenze für die Zulässigkeit ausgedehnter Dünndarmresektionen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 21, 55 (1910).
- BALINT u. MOLNAR: Durchfälle bei BASEDOWSCHE Krankheit. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1910, 2211.
- BERCZELLER: Kritisch Experimentelles über die Bestimmung der Fette und Lipide des Blutes und über die sog. Lipolyse. Biochem. Z. 44, 193 (1912).
- BEUMER: Die Herkunft des Cholesterins bei der Verdauungslipämie. Arch. f. exper. Path. 77, 375 (1914).
- u. HEPNER: Über die Ausscheidungswege des Cholesterins. Z. exper. Med. 64, 787 (1929).
- BEZNAK, v.: Die Wirkung von Trypsin auf die gepaarten Gallensäuren. Biochem. Z. 210 261 (1929).
- BINET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 41, 1578 (1925).
- BITTORF: Fettstühle beim Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wschr. 1912, 1034.
- u. v. FALKENHAUSEN: Über toxische Leberschwellung gastrointestinalen Ursprungs. Dtsch. Arch. klin. Med. 135, 346.
- BLOOR: Carbohydrate esters of the higher fatty acids. J. of biol. Chem. 7, 427 (1910).
- Carbohydrate esters of the higher fatty acids. Mannite esters of stearic acid. J. of biol. Chem. 11, 141 (1912).
- On fat absorption. J. of biol. Chem. 11, 429 (1912).
- On fat absorption. Absorption of fat-like substances other than fats. J. of biol. Chem. 15, 105 (1913).

- BOKAY, v.: Über die Verdaulichkeit des Nucleins und Lecithins. *Z. physiol. Chem.* **1**, 157 (1877).
- BOLDYREFF: Über den Übergang der natürlichen Mischung des Pankreas —, des Darmsaftes und der Galle in den Magen. Die Bedingungen und wahrscheinliche Bedeutung dieser Erscheinung. *Zbl. Physiol.* **18**, 457 (1904).
- Die Lipase des Darmsaftes und ihre Charakteristik. *Z. physiol. Chem.* **50**, 394 (1907).
- BRUGSCH: Experimentelle Beiträge zur funktionellen Darmdiagnostik. *Z. exper. Path. u. Ther.* **6**, 326 (1909).
- Zur funktionellen Darmdiagnostik. *Dtsch. med. Wschr.* **1909**, 2307.
- Über Fettstühle beim Morbus Basedowii. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1910**, 350.
- Äußere Pankreasfunktion und Pankreasdiagnostik. *Z. exper. Path. u. Ther.* **20**, 473 (1918).
- Der Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung. *Z. klin. Med.* **58**, 518 (1906).
- BÜRGER: Die klinische Bedeutung der initialen Insulinhyperglykämie. *Klin. Wschr.* **1930**, 104.
- Das Cholesterinproblem in der inneren Medizin. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1931**, 186.
- u. HABS: Über Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose. *Klin. Wschr.* **1927**, 2125.
- — Über die Veresterung des Serumcholesterins bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* **1927**, 2221.
- — Die alimentäre Hypercholesterinämie beim stoffwechselgesunden Menschen. *Z. exper. Med.* **56**, 640 (1927).
- u. OETER: Über den Cholesteringehalt der menschlichen Darmwand. *Z. physiol. Chem.* **182**, 141 (1929).
- — Über den Cholesteringehalt der menschlichen Dickdarmschleimhaut. *Z. physiol. Chem.* **184**, 257 (1929).
- u. WINTERSEEL: Sterinausscheidung und Sterinbilanz bei totalem Gallengangsverschluß. *Z. exper. Med.* **66**, 459 (1929).
- — Über Störungen der Fett- und Cholesterinresorption und das Schicksal des Cholesterins im Darmkanal bei Kranken mit Lebercirrhose. *Z. exper. Med.* **66**, 463 (1929).
- BURKHARDT: Über die Leistungen verlagerteter Pankreasstücke für die Ausnützung der Nahrung im Darne. *Arch. f. exper. Path.* **58**, 351 (1908).
- COHNSTEIN u. MICHAELIS: Über die Veränderung der Chylusfette im Blute. *Pflügers Arch.* **65**, 473 (1897).
- — Weitere Mitteilungen über die lipolytische Funktion des Blutes. *Pflügers Arch.* **69**, 76 (1898).
- CONNSTEIN: Zur Lehre von der Fettresorption. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1899**, 30.
- DASTRE: Recherches sur la bile. *Arch. de physiol.* **1890**, 315.
- Opération de la fistule biliaire. *Arch. de Physiol.* **1890**, 714.
- Recherches sur les variations diurnes de la sécrétion biliaire. *Arch. de Physiol.* **1890**, 800.
- D'ERICO: *Arch. di Fisiol.* **4** (1908), zit. nach VERZÁR, *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 4.
- DEUCHER: Stoffwechseluntersuchungen beim Verschluß des Ductus pancreaticus. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **28**, 321, 361 (1898).
- ECKSTEIN: Fat absorption through channels other than the left thoracic duct. *J. of biol. Chem.* **62**, 737 (1925).
- EHRMANN: Stoffwechsel- und Stuhluntersuchungen an einem Fall von chronischer Pankreatitis. *Z. klin. Med.* **69**, 190 (1910).
- u. KRUSPE: Die Verdauung des Lecithins bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals. *Berl. klin. Wschr.* **50**, 1111 (1913).
- ELMER u. SCHEPS: Die Cholesterin-Fettprobe bei Lebercirrhose. *Klin. Wschr.* **1928**, 1083.
- FALTA: Über Fettstühle beim Morbus Basedowii. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1910**, 346.
- Über Glykosurie und Fettstühle beim Morbus Basedowii; zugleich ein Beitrag zur Röntgentherapie dieser Krankheit. *Z. klin. Med.* **71**, 1 (1910).
- FEKETE, v.: Über die Fettresorption. *Pflügers Arch.* **139**, 211 (1911).
- FLECKSEDER: Über die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darne. Stoffwechselversuche bei offener und geschlossener Pankreasfistel. *Arch. f. exper. Path.* **59**, 407 (1908).

- FRANK: Die Resorption der Fettsäuren der Nahrungsfette mit Umgehung des Brustganges. Arch. Anat. u. Physiol. **1892**, 497.
- Zur Lehre von der Fettresorption. Arch. Anat. u. Physiol. **1894**, 297.
- Die Lehre von der Fettresorption. Z. Biol. **36**, 568 (1898).
- FREISE: Stickstoff- und Fettstoffwechsel bei einem Fall von angeborenem Gallengangsverschuß. Mschr. Kinderheilk. **18**, 515 (1920).
- FÜRTH, v. u. SCHOLL: Über den Einfluß von gallensauren Salzen auf Diffusions- und Resorptionsvorgänge. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettverdauung. Biochem. Z. **222**, 430 (1930).
- u. SCHÜTZ: Über den Einfluß der Galle auf die fett- und eiweißspaltenden Fermente des Pankreas. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **9**, 28 (1907).
- u. MINIBECK: Über das Mengenverhältnis von Gallensäuren und Fetten im Darminhalt und dessen Beziehung zur Fettresorption. Biochem. Z. **237**, 139 (1931).
- GÁL: Die Störung der Resorption beim Mangel an Vitamin B. Biochem. Z. **225**, 286 (1930).
- GAVRILA u. DANICICO: Verdauung von Fett und Eiweiß nach Magenresektion. Ref. Rona-Ber. Physiol. **45**, 640.
- GLÄSSNER: Funktionelle Prüfung der normalen und pathologischen Leber. Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 332 (1907).
- Die Diagnose der Pankreaserkrankungen. Med. Klin. **1910**, 1123.
- u. SIGEL: Organotherapeutische Versuche bei Pankreaserkrankung. Berl. klin. Wschr. **1904**, 440.
- GÖTZ: Über die EHRMANNsche Pankreasfunktionsprüfung. Klin. Wschr. **1927**, 1087.
- GRASSMANN: Über die Resorption der Nahrung bei Herzkranken. Z. klin. Med. **15**, 183 (1889).
- GREENE, ALDRICH u. ROWNTREE: Studies in the metabolism of the bile. J. of biol. Chem. **80**, 753 (1928).
- GROSS: Zur Funktionsprüfung des Pankreas. Dtsch. med. Wschr. **1909**, 706.
- Versuche an Pankreaskranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 106 (1912).
- GRÜNHAGEN: Über Fettresorption im Darm. Pflügers Arch. **44**, 535 und Arch. mikrosk. Anat. **29**, 139.
- GUTZEIT: Magen-Darmerscheinungen bei Lebercirrhosen. Disk. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1930**, 286.
- u. WENDT: Beobachtungen über Leber- und Milzvergrößerungen bei chronischen Magen-Darmstörungen. Verh. Kongr. inn. Med. **1930**, 601.
- — Chronische Gastro-Enteritiden als Ursache von hepatolienalen Erkrankungen mit und ohne Leuko-Thrombopenie. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 312 (1930).
- — Zur Frage des Zusammenhanges chronischer Magen-Darmstörungen mit der Hypoleucia splenica. Klin. Wschr. **1930**, 1080.
- HALL: Ein Beitrag zur Kenntnis der Fettresorption nach Unterbindung von Chylusgefäßen. Z. Biol. **62**, 448 (1913).
- HAMBLETON: Zit. nach VERZÁR. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4.
- HAMBURGER: Sind es ausschließlich die Chylusgefäße, welche die Fettresorption besorgen? Arch. Anat. u. Physiol. **1900**, 554.
- HARLEY: The normal absorption of fat and the effect of extirpation of the pancreas on it. J. of Physiol. **18**, 1 (1895).
- HEIDENHAIN: Beiträge zur Physiologie und Histologie der Dünndarmschleimhaut. Pflügers Arch. **43**, Suppl. (1888).
- HELZER: Untersuchungen über die Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration im Organismus durch die Darmwand. Biochem. Z. **166**, 116 (1925).
- HENRIQUES u. HAUSEN: Zur Frage der Fettresorption. Zbl. Physiol. **14**, 313 (1900).
- HESS, O.: Experimentelle Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Pankreas. Med.-naturwiss. Arch. **1**, H. 1 (1907).
- HESS-THAYSEN: Über Fettdiarrhöen. Acta med. scand. (Stockh.) **64**, 292 (1926).
- HILL u. BLOOR: Fat excretion. J. of biol. Chem. **53**, 171 (1922).
- HIRSCH: Über alimentäre Lipämie. Klin. Wschr. **1930**, 2062.
- HOESSLIN, v.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Ernährung fiebernder Kranker. Virchows Arch. **89**, 95, 303 (1882).
- u. KASHIWADO: Untersuchungen über Fettstühle. Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 576 (1912).

- HOLST: Ein Fall von pankreatogener Steatorrhöe. *Z. klin. Med.* **115**, 286 (1930).
- HUECK: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. *Verh. dtsch. path. Ges. 20. Tagg* **1925**, 18.
- u. WACKER: Über die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Fettstoffwechsel. *Biochem. Z.* **100**, 84 (1919).
- HUME, DENIS, SILVERMANN u. IRWIN: Hydrogen ion concentration in the human duodenum. *J. of biol. Chem.* **60**, 633 (1926).
- HUMMEL: Über die Beziehungen der Gallensäuren zum Nahrungscholesterin. *Z. physiol. Chem.* **186**, 105 (1929).
- JARISCH: Über das Verhalten von Seifenlösungen bei verschiedener H-Ionenkonzentration. *Biochem. Z.* **134**, 163 (1923).
- KATZ: *Wien. med. Wschr.* **1899**.
- KEUTHE: Ein Fall von Pankreasatrophie. *Berl. klin. Wschr.* **1909**, 47.
- KING u. ARNOLD: *Zit. nach VERZÁR. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 4.
- KOKAS, v.: Vergleichend-physiologische Untersuchungen über die Bewegung der Darmzotten. *Pflügers Arch.* **225**, 416 (1930).
- u. GÁL: Resorptionsbeschleunigung durch Hefeextrakt. *Biochem. Z.* **205**, 380 (1929).
- u. LUDÁNY: Weitere Untersuchungen über die Bewegung der Darmzotten. *Pflügers Arch.* **225**, 421 (1930).
- KOPLIK u. CROHN: *Zit. nach FREISE.*
- KOSTYAL: *Magy. orv. Arch.* **1926**, 3.
- LEITES: Studien über Fett- und Lipoidstoffwechsel. *Biochem. Z.* **184**. 1. Mitt.: Über alimentäre Lipämie, S. 273. 2. Mitt.: Über alimentäre Cholesterinämie, S. 300. 3. Mitt.: Über alimentäre Lecithinämie, S. 310.
- Thyroxin, Fett- und Lipoidstoffwechsel. *Biochem. Z.* **221**, 101 (1930).
- u. GOLBITZ-KATSCHAN: Alimentäre Cholesterinämie bei Lebererkrankungen. *Z. exper. Med.* **72**, 690 (1930).
- LEVA: Über alimentäre Lipämie. *Berl. klin. Wschr.* **1909**, 961.
- LICHT u. WAGNER: Gibt es ein die Fettresorption förderndes inneres Sekret des Pankreas? *Klin. Wschr.* **1927**, 1982.
- LIEBLEIN: Einige Bemerkungen zur Frage der Prognose der ausgedehnten Dünndarmresektionen. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **23**, 1 (1911).
- LINDEMANN: Untersuchungen zur Lipoidchemie des Blutes bei Schwangerschaft, Amenorrhöe und Eklampsie (zugleich ein Beitrag zur Verdauungslipämie und zur Theorie der Schwangerschaftslipämie). *Z. Geburtsh.* **74**, 819 (1913).
- LÖFFLER: Die Darmwand als Mitregulator der Wasserstoff-Ionenkonzentration im Organismus. *Klin. Wschr.* **1926**, 179.
- Über Beziehungen der Gallensäuren zum Nahrungscholesterin. *Z. physiol. Chem.* **178**, 186 (1928).
- LOMBROSO: Sur la structure histologique du pancréas après ligature et section des conduits pancréatiques. *J. Physiol. et Path. gén.* **1905**, 3.
- Zur Frage über die innere Funktion des Pankreas, mit besonderer Rücksicht auf den Fettstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **56**, 357 (1907).
- Über die enzymatische Wirksamkeit des nicht mehr in den Darm sezernierenden Pankreas. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **11**, 81 (1908).
- Kann das nicht in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffresorption einwirken? *Arch. f. exper. Path.* **60**, 99 (1909).
- LONDON: *Experimentelle Physiologie und Pathologie der Verdauung*, 1925. S. 95.
- MAGNUS: Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettspaltung. *Z. physiol. Chem.* **48**, 376 (1906).
- MANSFELD: Das Wesen der sog. Lipolyse. *Zbl. Physiol.* **1907**, 666.
- Studien über die Physiologie und Pathologie der Fettwanderung. *Pflügers Arch.* **129**, 46 (1909).
- McCLURE, VINCENT u. PRATT: The absorption of fat in partially and in completely depancreatized dogs. *J. of exper. Med.* **25**, 381 (1917).
- u. VANCE: *Boston med. J.* **192**, 433 (1925).
- MELLANBY: The digestion and absorption of fat. *J. of Physiol.* **64**, 5 (1927), Prelim. comm.
- MISCHER: *Histochemische und physiologische Arbeiten*, Bd. 2, S. 321. 1897.

- MJASSNIKOW u. ILJINSKY: Über das Schicksal des Nahrungscholesterins nach seiner Resorption im Darm. *Z. exper. Med.* **53**, 100 (1926).
- MOOR u. PARKER: *Proc. roy. Soc. London* **58**, 64 (1911).
- u. ROCKWOOD: *Proc. roy. Soc. Lond.* **60**, 438 (1897).
- MOTTRAN, CRAMER u. DREW: *J. of Path.* **3**, 179 (1922).
- MUELLER: The mechanism of cholesterol absorption. *J. of biol. Chem.* **27**, 463 (1916).
- MUNK: Zur Kenntnis der Bedeutung des Fettes und seiner Komponenten für den Stoffwechsel. *Virchows Arch.* **80**, 10 (1880).
- Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. *Virchows Arch.* **95**, 407 (1884).
- Weiteres zur Lehre von der Spaltung und Resorption der Fette. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1890**, 581.
- u. FRIEDENTHAL: Über die Resorption der Nahrungsfette und den wechselnden Fettgehalt des Blutes nach Unterbindung des Ductus thoracicus. *Zbl. Physiol.* **15**, 297 (1901).
- u. ROSENSTEIN: Über Darmresorption, nach Beobachtungen an einer Lymphchylusfistel beim Menschen. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1890**, 376.
- Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einer Lymphchylusfistel beim Menschen. *Virchows Arch.* **123**, 230, 484 (1891).
- MÜLLER, FR.: Über den normalen Kot des Fleischfressers. *Z. Biol.* **20**, 327 (1884).
- Untersuchungen über Ikterus. *Z. klin. Med.* **12**, 45 (1887).
- Über Nahrungsresorption bei einigen Krankheiten. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1887**, 404.
- NAUNYN: Lebercirrhose. *Verh. dtsh. path. Ges.* **8**, 59 (1904).
- NENCKI: Über die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pankreas. *Arch. f. exper. Path.* **20**, 367 (1886).
- NERKING: Über Fetteiweißverbindungen. *Pflügers Arch.* **85**, 330 (1901).
- NESWEDSKI: Zur Kenntnis der Resorptionswege für Fett und Cholesterin nach Versuchen an angiostomierten Hunden. *Pflügers Arch.* **214**, 337 (1926).
- Studium der Resorptionsbahnen des Cholesterins und des Fettes an angiostomierten Hunden. *Rona-Ber. Physiol.* **43**, 798.
- NEVER: Avitaminose und Verdauungsorgane. *Pflügers Arch.* **219**, 554 (1928).
- NIEMANN: Die Beeinflussung der Darmresorption durch den Abschluß des Pankreassaftes, nebst anatomischen Untersuchungen über die Histologie des Pankreas nach Unterbindung seiner Gänge beim Hunde. *Z. exper. Path. u. Ther.* **5**, 466 (1909).
- ALBERT: Das Verhalten des Stoffwechsels bei angeborenem Verschuß der Gallenwege. *Z. Kinderheilk.* **4**, 152 (1912).
- NOLL: Über Fettsynthese im Darmepithel des Frosches bei der Fettresorption. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1908**, Suppl., 145.
- Chemische und mikroskopische Untersuchungen über den Fetttransport durch die Darmwand bei der Resorption. *Pflügers Arch.* **136**, 208 (1910).
- NOMURA: Über Cholesterinestersynthese im Organismus. *Tohoku J. exper. Med.* **5**, 323 (1924).
- NOTHMANN: Über den Einfluß von Pankreaspräparaten auf die Störung der Nährstoffresorption bei pankreaslosen Hunden. *Klin. Wschr.* **1928**, 886.
- u. WENDT: Hat das Pankreas außer durch sein äußeres fettspaltendes Sekret noch einen anderen Einfluß auf die Resorption des Fettes? *Arch. f. exper. Path.* **162**, 472 (1931).
- — Hat das Pankreas einen Einfluß auf die Resorption der Fettsäuren? *Arch. f. exper. Path.* (im Druck).
- PANSORF: Röntgenologische Beobachtungen über die Fettverdauung im Magen-Darmkanal. *Fortschr. Röntgenstr.* **36**, 1095 (1927).
- PAUL: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von kongenitalem Gallengangverschluss. *Z. Kinderheilk.* **34**, 216 (1923).
- PFLÜGER: Über die Gesundheitsschädigungen, welche durch den Genuß von Pferdefleisch verursacht werden. *Pflügers Arch.* **80**, 111.
- Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. *Pflügers Arch.* **81**, 375.
- Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette und eine Verurteilung der hiermit verknüpften physiologischen Vivisektionen am Menschen. *Pflügers Arch.* **82**, 303, 381.
- Fortgesetzte Untersuchungen über die Resorption der künstlich gefärbten Fette. *Pflügers Arch.* **85**, 1.

- PFLÜGER: Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wäßrige Lösung gebracht werden. Pflügers Arch. **86**, 1.
- Fortgesetzte Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. Pflügers Arch. **88**, 299.
 - Über die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. Pflügers Arch. **88**, 431.
 - Über Kalkseifen als Beweise gegen die in wäßriger Lösung sich vollziehende Resorption der Fette. Pflügers Arch. **89**, 211.
 - Über die Verseifung, welche durch die Galle vermittelt wird und die Bestimmung von Seifen neben Fettsäuren in Gallenmischungen. Pflügers Arch. **90**, 1.
- PORGES: Über Dünndarmkatarrh ohne Dickdarmkatarrh. Z. klin. Med. **109**, 28 (1928).
- u. ESSEN: Über die Pathogenese und Therapie der sog. dyspeptischen Diarrhöen. Z. klin. Med. **109**, 12 (1928).
- PRATT: Amer. J. med. Sci., März **1912**.
- LAMSON, MARKS: The effect of excluding pancreatic juice from the intestine. Trans. Assoc. amer. Physicians **1909**.
 - McCLURE u. VINCENT: Zit. nach VERZÁR. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4.
- RACHFORD: The influence of bile on the fat-splitting properties of pancreatic juice. J. of Physiol. **12**, 72 (1891).
- RADZIEJEWSKI: Experimentelle Beiträge zur Fettresorption. Virchows Arch. **43**, 268 (1868).
- REICHER: Über Fettstühle beim Morbus Basedowii. Verh. Kongr. inn. Med. **1910**, 350.
- Zur Kenntnis des Fett- und Lipidstoffwechsels. Verh. Kongr. inn. Med. **1911**.
- RÖHMANN: Beobachtungen an Hunden mit Gallenfistel. Pflügers Arch. **29**, 509 (1882).
- ROSENTHAL u. v. FALKENHAUSEN: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Arch. f. exper. Path. **98**, 321 (1923).
- u. HOLZER: Beiträge zur Lehre von den mechanischen und dynamischen Ikterusformen. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 257 (1921).
 - u. WISLICKI: Über eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren im Blut. Arch. f. exper. Path. **117**, 8 (1926).
- ROSSI: Sull' assorbimento dei saponi e degli acidi grassi. Arch. di Fisiol. **4**, 429 (1907).
- SALOMON: Über Fettstühle. Verh. Kongr. inn. Med. **1902**, 244.
- Zur Organotherapie der Fettstühle bei Pankreaserkrankung. Berl. klin. Wschr. **1902**, 45.
 - Zur Diagnose der Pankreaserkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1908**, 480.
 - Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Darmerkrankungen. Dtsch. Klin. **12**, 527 (1909).
 - Über die Bedeutung des Fettstuhles in pathologischer Beziehung und für die Diagnose der Pankreaserkrankung. Arch. Verdgskrkh. **46**, 129 (1929).
 - u. ALMAGIA: Über Durchfälle bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1908**, 870.
 - u. WALLACE: Med. Klin. **16** (1902).
- SCHÄFER: Internat. Mschr. Anat. u. Histol. **2**, 6 (1885).
- SCHAUDT: Die Wasserstoffionenkonzentration der menschlichen Faeces. Biochem. Z. **166**, 136 (1925).
- SCHIFF: Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der Gallenstoffe. Pflügers Arch. **3**, 598 (1870).
- Die Zerstörung der Pepsinwirkung im Dünndarm. Pflügers Arch. **3**, 613 (1870).
 - Wirkung der Galle auf den Chymus. Pflügers Arch. **3**, 620 (1870).
 - Pankreasverdauung. Pflügers Arch. **3**, 622 (1870).
- SCHLATTER: Über die Darmfunktion nach ausgedehnten Dünndarmresektionen. Beitr. klin. Chir. **49**, 1 (1906).
- SCHMIDT, AD.: Über Fettstühle. Disk.bem. Verh. Kongr. inn. Med. **1902**, 250.
- Funktionelle Pankreasachylie. Dtsch. Arch. klin. Med. **87**, 456 (1906).
 - Über Fettstühle bei Morbus Basedowii. Verh. Kongr. inn. Med. **1910**, 349.
- SCHMIDT u. DART: The estimation of bile acids in bile. J. of biol. Chem. **45**, 415 (1920/21).
- SCHMIDT-OTT u. STAUDER: Beitrag zur Bestimmung der Fettspaltung im Duodenalsaft. Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 156.

- SCHÖNHEIMER: Über die Resorptionsbeschleunigung des Cholesterins bei Anwesenheit von Desoxycholsäure. *Biochem. Z.* **147**, 258 (1924).
- v. BEHRING u. HUMMEL: Über die Spezifität der Resorption von Sterinen, abhängig von ihrer Konstitution. *Z. physiol. Chem.* **192**, 117 (1930).
- — — u. SCHINDEL: Über die Bedeutung gesättigter Sterine im Organismus. *Z. physiol. Chem.* **192**, 73 (1930).
- — — Methodik zur quantitativen Trennung von ungesättigten und gesättigten Sterinen. *Z. physiol. Chem.* **192**, 77 (1930).
- — — — Über Nachweis und Identifizierung von Dihydrocholesterin als Beimengung zum Körpercholesterin. *Z. physiol. Chem.* **192**, 86 (1930).
- — — — Untersuchung der Sterine aus verschiedenen Organen auf ihren Gehalt an gesättigten Sterinen. *Z. physiol. Chem.* **192**, 93 (1930).
- — — — Sind gesättigte Sterine resorbierbar? *Z. physiol. Chem.* **192**, 97 (1930).
- — — — Über die Excretion gesättigter Sterine. *Z. physiol. Chem.* **192**, 102 (1930).
- u. HUMMEL: Beitrag zur Frage nach der Esterresorption. *Z. physiol. Chem.* **192**, 114 (1930).
- SCHÜLER: Über Fettstühle beim Morbus Basedowii. *Disk.bem. Verh. Kongr. inn. Med.* **1910**, 349.
- SILVERMANN: *South. med. J.* **20**, 762 (1927).
- SINN: *Inaug.-Diss. Marburg* 1908.
- SLOWTZOFF: Über die Resorption des Lecithins aus dem Darmkanal. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **7**, 508 (1905).
- SMOTROV: Die Rolle der Leber bei Störungen des Fettstoffwechsels. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **45**, 633.
- SOKHEY u. MALANDKAR: Pancreatic function in sprue. *Indian J. med. Res.* **15**, 921 (1928).
- SOYESIMA: Experimentelle und literarische Studien über die ausgedehnten Dünndarmresektionen. *Dtsch. Z. Chir.* **112**, 425 (1911).
- SPERRY: Lipoid excretion. Further studies of the quantitative relations of the fecal lipids. *J. of biol. Chem.* **68**, 357 (1926).
- Lipoid excretion. A study of the relationship of the bile to the fecal lipids with special reference to certain problems of sterol metabolism. *J. of biol. Chem.* **71**, 351 (1926/27).
- Lipoid excretion. The partition of fecal lipids in bile fistula dogs. *J. of biol. Chem.* **85**, 455 (1929/30).
- u. BLOOR: Fat excretion. The quantitative relations of the fecal lipids. *J. of biol. Chem.* **60**, 261 (1924).
- STEINHAUS: Über das Pankreas bei Lebercirrhose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **74**, 537 (1902).
- STEFF: Über das Verhalten des Blutcholesterins beim Ikterus. *Beitr. path. Anat.* **69**, 235 (1921).
- STRAUSS, H.: Prüfung der Fettresorption durch Erzeugung von alimentärer Lipämie. *Klin. Wschr.* **1929**, 2047.
- TANGL u. BEREND: Die Fettresorption durch die Desaturation der Fettsäuren. *Biochem. Z.* **220**, 234 (1930).
- THANNHAUSER: Über den Cholesterinstoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 290 (1923).
- Referat über den Cholesterinstoffwechsel. *Verh. dtsch. path. Ges.* **20. Tagg 1925**, 5.
- u. SCHABER: Über die Beziehungen des Gleichgewichtes Cholesterin und Cholesterinester im Blut und Serum zur Leberfunktion. *Klin. Wschr.* **1926**, 252.
- THOMAS u. FLASCHENTRÄGER: Inwieweit ist der Cetylalkohol resorbierbar? *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **43**, 1 (1923).
- TILESTON: *Arch. int. Med.* **1912**, 9.
- TSCHERNOFF: Über Absorbierung des Fettes durch Erwachsene und Kinder während fieberhafter und fieberfreier Erkrankungen. *Virchows Arch.* **98**, 231 (1884).
- UMBER: Über Fettstühle beim Morbus Basedowii. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1910**, 349.
- u. BRUGSCH: Über die Fettverdauung im Magen-Darmkanal mit besonderer Berücksichtigung der Fettspaltung. *Arch. f. exper. Path.* **55**, 164 (1906).
- URY u. ALEXANDER: Über abnorme Stuhlbefunde bei Pankreaskranken. *Dtsch. med. Wschr.* **1904**, 1311.

- VERZÁR: Die Resorption aus dem Darm. *Klin. Wschr.* **1931**, 1.
- u. KOKAS: Die Rolle der Darmzotten bei der Resorption. *Pflügers Arch.* **217**, 397 (1927).
- u. KÚTHY: Die Bedeutung der Gallensäuren für die Fettresorption. *Biochem. Z.* **205**, 369 (1929).
- — Die Verbindung der gepaarten Gallensäuren mit Fettsäuren und ihre Bedeutung für die Fettresorption. *Biochem. Z.* **210**, 265, 281 (1929).
- — Die physiologische Bedeutung der Hydrotopie. *Biochem. Z.* **225**, 268 (1930).
- VISENTINI: Über die anatomische und funktionelle Wiederherstellung der unterbundenen und durchschnittenen Pankreasausführungsgänge. *Virchows Arch.* **195**, 555 (1909).
- VOLHARD: Über das fettsplattende Ferment des Magens. *Z. klin. Med.* **42**, 414; **43**, 397 (1901).
- WEINER: *Jb. mikrosk.-anat. Forschg* **13**, 197 (1928).
- WEINTRAUT: *Die Heilkunde*, 1898.
- WENDT: Lipidstoffwechselstudien am Hungertier. *Klin. Wschr.* **1928**, 2183.
- Über das Verhalten der Cholesterinester im Blutserum Leberkranker. *Klin. Wschr.* **1929**, 1215.
- Über Störungen der Fettresorption bei Lebercirrhose und anderen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1929**, 1566.
- Die Zusammensetzung des Dünndarminhaltes normaler Hunde nach Fettmahlzeit. *Biochem. Z.* (im Druck).
- WICHERT, POSPELOFF u. JAKOWLEWA: Über den Cholesterinstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **109**, 678 (1929).
- u. RUSJAJEWA-OPARINA: *Russk. Klin.* **1924**, 3. Zit. nach WICHERT, POSPELOFF und JAKOWLEWA.
- WIELAND u. SORGE: Zur Kenntnis der Choleinsäure. *Z. physiol. Chem.* **97**, 1 (1916).
- WILDEGANS: Stoffwechselstörungen nach großen Dünndarmresektionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1558.
- WILLSTÄTTER, WALDSCHMIDT-LEITZ u. MEMMEN: Bestimmung der pankreatischen Fettsplaltung. *Z. physiol. Chem.* **125**, 93 (1923).
- WOHLGEMUTH: Beitrag zur funktionellen Diagnostik des Pankreas. *Berl. klin. Wschr.* **1910**, 92.
- YAMAKAWA, NOMURA u. FUJINAGA: Zur Frage der Resorption des emulgierten Fettes vom Dickdarm aus. *Tohoku J. exper. Med.* **14**, 265 (1929).
- ZAWARYKIN: Über die Fettresorption im Dünndarm. *Pflügers Arch.* **31**, 231 (1883).
- ZUNTZ u. MAYER: *Bull. Acad. Méd. Belg.* **19**, 509.
- ZUSCH: Stoffwechsel nach ausgedehnter Dünndarmresektion. *Dtsch. med. Wschr.* **1909**, 739.

Einleitung.

Unter Resorption versteht man die Aufnahme irgendeines Stoffes in den Zellverband des Organismus vermittelt des Blut- oder Lymphweges, wobei in erster Linie an die Aufnahme von Stoffen aus dem Magen-Darmkanal in die Epithelien der Magen- und Darmwand und ihr Weitertransport auf dem Blut- oder Lymphwege gedacht wird. Die weitaus größte Mehrzahl der zur Resorption gelangenden Körper, insbesondere unsere Nahrungsmittel, erfahren vor der Resorption eine weitgehende Aufspaltung in ihre Bausteine oder andere physikalisch-chemische oder physikalische Veränderungen. Es ist lange Zeit eine Streitfrage gewesen, ob auch die Fette zu ihrer Resorption einer Zerlegung in ihre Komponenten, die sie bildenden Fettsäuren und den jeweiligen Alkohol, bedürfen, oder ob lediglich Veränderungen ihres Aggregatzustandes, Lösung und Emulsionsbildung, hierzu erforderlich sind. Alle diese für das Verständnis der Resorption der Fette wichtigen Fragen sollen im folgenden nach dem Stande unseres heutigen Wissens erörtert, und so ein Bild von der Resorption der Fette unter physiologischen Verhältnissen entworfen werden. Im Anschluß daran

wollen wir dann die krankhaften Störungen der Fettresorption und ihren Mechanismus besprechen.

Man kann die Frage aufwerfen, ob es angebracht ist, die Störungen der Resorption der Fette gesondert von den Resorptionsstörungen der übrigen Nahrungsmittel, des Eiweißes und der Kohlehydrate, zu behandeln. Die Berechtigung hierzu aber ergibt einmal die Tatsache, daß es zahlreiche Krankheitsbilder gibt, bei denen lediglich die Verwertung des Fettes im Magen-Darmkanal darniederliegt, wogegen wir kaum mit Resorptionsstörungen einhergehende Erkrankungen kennen, bei denen die Resorption des Fettes nicht zum mindesten mitgestört ist. Im Gegenteil ist bei den meisten Resorptionsstörungen die Störung der Fettresorption die erste überhaupt nachweisbare Resorptionsstörung. Die Resorption der Fette resp. seiner Bausteine scheint demnach für den Organismus eine weit schwierigere Aufgabe darzustellen, als die Resorption von Eiweißstoffen und Kohlehydraten.

I. Physiologie der Fettresorption.

1. Vorgänge bei der Fettresorption im Darm.

In der Mundhöhle erfahren die Fette nach ihrer Aufnahme keine Veränderungen. Auch im Magen ist die Einwirkung auf das Neutralfett unbedeutend, immerhin findet eine geringe Spaltung der Fette infolge einer von der Magenschleimhaut produzierten Lipase schon im Magen statt (VOLHARD). Das Vorhandensein einer solchen Magenlipase ist lange Zeit umstritten gewesen, und man war geneigt, eine im Magen stattgehabte Fettsplaltung auf in den Magen zurücktretenden Dünndarmsaft und somit auf die Pankreaslipase zurückzuführen. Erst HEINSHEIMER gelang der einwandfreie Nachweis einer Magenlipase im Magenblindsacksekret beim Hunde und im Scheinfütterungsversuch am Menschen. Ist somit zwar das Vorhandensein einer Magenlipase als gesichert anzusehen, so wird man ihre Bedeutung für die Fettverdauung, jedenfalls unter physiologischen Verhältnissen, nur sehr gering veranschlagen dürfen. Auf fein verteiltes, also fein emulgiertes Fett hat auch die Magenlipase, wie alle anderen Lipasen, eine größere Einwirkung als auf nicht emulgiertes. Da die Emulsion des Milchfettes auch bei saurer Reaktion beständig ist, ist der Gedanke geäußert worden, daß die Magenlipase vielleicht in der Säuglingsperiode wegen der vorwiegenden Milchnahrung eine bedeutsamere Rolle spielt, als später beim ausgewachsenen Menschen (ABDERHALDEN). Eine Resorption von Fett findet im Magen nicht statt.

Wesentliche Veränderungen erfährt das Fett erst nach Einwirkung von Galle und Pankreassaft im Dünndarm. Schon CLAUDE BERNARD konnte an Kaninchen, bei denen der Ductus choledochus etwa 30 cm oberhalb des Ductus pancreaticus in den Dünndarm einmündet, zeigen, daß nach einer fettreichen Mahlzeit die Chylusgefäße oberhalb der Einmündungsstelle des Ductus pancreaticus durchsichtig, dagegen unterhalb desselben milchig getrübt waren. Diese milchige Trübung des Chylus war durch feinste Fetttröpfchen bedingt. Es hatte eine Resorption von Fett erst stattgefunden, nachdem auch das Pankreassekret in den Darm gelangt war. Den umgekehrten Versuch stellte DASTRE an, indem er beim Kaninchen den ausführenden Gallengang

unterband und unterhalb der Einmündungsstelle des Ductus pancreaticus eine Anastomose zwischen Gallenblase und Dünndarm herstellte. Nach einer Fettmahlzeit zeigte sich jetzt, daß nur die Lymphkanälchen, die zu dem Darmabschnitt unterhalb der Gallenblasen-Dünndarmanastomose gehörten, eine durch Fetttropfchen bedingte Trübung aufwiesen. War durch CLAUDE BERNARDS Versuche die Bedeutung des Pankreassaftes für die Fettresorption erwiesen, so konnte DASTRE in seinen Versuchen dasselbe für die Galle zeigen. Für eine ausgiebige Fettresorption sind demnach beide, sowohl Galle wie Pankreassaft erforderlich. In welcher Weise Galle und Pankreassaft die Resorption der Fette ermöglichen, mußte weiteren Untersuchungen überlassen werden. Damit kommen wir zu der Kernfrage der Fettresorption, die lange Zeit einen heftigen Streit der Meinungen unterhalten hat, nämlich ob das Fett ungespalten in feiner Emulsion oder hydrolysiert und verseift resorbiert wird. Wir wollen im folgenden die Möglichkeiten der Fettresorption besprechen.

Der Pankreassaft besitzt infolge eines fettspaltenden Fermentes, der Pankreaslipase oder des Steapsins, die Fähigkeit große Mengen Neutralfett in seine Bausteine, Glycerin und Fettsäuren, aufzuspalten. Im Dünndarm findet sich nach fettreicher Mahlzeit immer ein Teil des verabfolgten Fettes in gespaltenem Zustand. Nach früheren Untersuchungen (s. bei PINCUSSEN) sollte sich der Dünndarminhalt nach Fettmahlzeit sogar vorwiegend aus gespaltenem Fett und nur zum kleineren Teil aus Neutralfett zusammensetzen. In eigenen Versuchen an normalen Hunden, denen Olivenöl verabfolgt war, konnte jedoch nur eine Fettspaltung bis zu 34% des im Dünndarm vorhandenen Fettes gefunden werden. Nicht nur Triglyceride werden von der Pankreaslipase gespalten, sondern auch andere Fettsäure-Ester, wie Cetyl-, Amyl-, Äthyl-, Isomannit-Ester. Die Menge des in den Darm gelangenden Pankreassaftes und damit die in letzterem enthaltene Lipasemenge wird beträchtlich vermehrt, wenn Salzsäure in den oberen Dünndarm gelangt. Dieser Vorgang kommt dadurch zustande, daß durch die Salzsäure ein von den Darmzellen gebildetes Prosekretin zu Sekretin aktiviert wird, welches auf dem Blutwege zum Pankreas gelangt und die Pankreassekretion anregt. Geringere Mengen eines fettspaltenden Fermentes besitzt auch der Darmsaft selbst. BOLDYREFF und unabhängig von ihm UMBER und BRUGSCH fanden eine Triglyceride spaltende Lipase im Darmsaft, resp. in der Darmschleimhaut des Hundes. Auch die Bakterien nehmen besonders in den unteren Darmabschnitten an der Fettspaltung teil.

Die vorwiegend durch die Spaltung des Pankreassaftes freiwerdenden Fettsäuren sollten sich nach der PFLÜGERSchen Auffassung mit dem Alkali des Pankreassaftes und der Galle zu Seifen verbinden und dadurch wasserlöslich und resorptionsfähig gemacht werden. PFLÜGER glaubte, daß alles Fett vor der Resorption durch den Pankreassaft gespalten und als Seifen resorbiert würde. MUNK vertrat dagegen die Auffassung, daß eine Seifenbildung nur in geringem Umfange eintrete, und daß diese nur den Zweck haben sollte, das übrige Fett sehr weitgehend zu emulsionieren, damit es als solches ungespalten resorbiert werden könnte.

Dieser Streit der Meinungen hat eine Anzahl zum Teil sehr geistvoller Versuche gezeitigt, die alle für eine weitgehende Aufspaltung des Fettes vor der Resorption zu sprechen scheinen. Eine der schönsten derartigen Versuche ist der von HENRIQUES und HAUSEN. Diese Autoren verfütterten eine sehr feine Emulsion

von vorher zusammengeschmolzenem Neutralfett und weichem Paraffin. Paraffin ist ein gesättigter Kohlenwasserstoff, der physikalisch dem Fett fast identisch ist. Im Fütterungsversuch zeigte sich nun, daß das Neutralfett resorbiert wurde, daß aber das Paraffin quantitativ im Stuhl wieder erschien. Würde das Fett in feiner Emulsion resorbiert, so wäre nicht einzusehen, warum nicht auch das physikalisch so ähnliche Paraffin vom Darm aufgenommen würde. Man kann sich den Versuch nur so erklären, daß das Fett gespalten und gelöst und in dieser Form resorbiert worden ist, während das nicht in Lösung zu bringende und daher nur in Emulsion vorhandene Paraffin der Resorption entging. Dasselbe gilt für das Petroleum und auch für das nur sehr schwer verseifbare, aber mit Wasser eine sehr feine Emulsion gebende Lanolin, das im Hundeversuch ebenfalls quantitativ wieder ausgeschieden wird (CONNSTEIN, v. FEKETE, BLOOR). Also auch hier findet keine Resorption einer Emulsion statt. Umgekehrt werden aber Fette, deren Schmelzpunkt höher als die Körpertemperatur liegt, und die deswegen nicht emulsionierbar sind, sehr gut ausgenutzt. So fand MUNK z. B., daß Hammeltalg, der bei etwa 50° schmilzt, vom Hunde bis zu 90% resorbiert wird. Auch der bei 53° schmelzende Walrat, ein Palmitinsäurecetylester, wird gut resorbiert. Der Resorption muß also auch hier eine Aufspaltung vorausgegangen sein, da wegen des hohen Schmelzpunktes eine Emulsionsbildung unmöglich ist. Ferner spricht für die weitgehende Aufspaltung vor der Resorption die Tatsache, daß bei einem Belastungsversuch mit Walrat bei einem Menschen mit Lymphfistel im Chylus vorwiegend Palmitinsäureglycerinester auftraten. Der Cetylalkohol des Walrats war also durch Glycerin ersetzt worden (MUNK).

Für eine weitgehende Aufspaltung des Fettes vor der Resorption sprechen ferner einige histologische Untersuchungen, die besagen, daß man in der äußeren feingestrichelten Schicht der Epithelzellen nach Ansicht der weitaus meisten Untersucher niemals Fetttröpfchen sieht (HEIDENHAIN). Auch in dem daran anschließenden äußeren Viertel der Epithelzelle kommen Fetttröpfchen, wenn überhaupt, nur sehr spärlich und in äußerst feiner Form vor. Dementsprechend meint auch ROSSI, der in der äußeren Zone der Epithelzellen nur Fettsäuren, im Inneren dagegen nur Neutralfett fand, daß Fette nur als Fettsäuren resorbiert würden und sich erst im Inneren der Zelle zu Neutralfett vereinigten. NOLL konnte diesen Vorgang sogar mikroskopisch verfolgen. WEINER konnte in neuerer Zeit alle diese Angaben mit modernen Untersuchungsmethoden bestätigen. Ein sicherer Beweis dafür, daß nicht doch Fett als Neutralfett in allerfeinster Emulsion resorbiert würde, sind alle histologischen Untersuchungen jedoch nicht, denn es ist nicht ausgeschlossen, daß das Neutralfett in derartig feiner Emulsion oder auch in Lösung durch die Zellenmembranen hindurchgeht, daß es sich dem färberischen Nachweis entzieht.

Wenn auch nach dem bisher Gesagten wahrscheinlich gemacht ist, daß der größte Teil des Fettes erst nach Aufspaltung und Lösung der freiwerdenden Fettsäuren resorbiert wird, so ist damit noch nicht bewiesen, daß nun alles Fett diesen Weg geht. Denn GRÜNHAGEN konnte immerhin zeigen, daß ausgeschnittene und mit Galle benetzte Froschdärme auch von einer Lanolinemulsion etwas in die Epithelzellen aufzunehmen vermögen. Ferner ist auch nach neueren Untersuchungen sehr gut vorstellbar, daß auch Neutralfett als solches resorbiert werden kann. So fanden FÜRTH und SCHOLL, daß Neutralfett in Gegenwart von gallensauren Salzen gut durch Membranen hindurchdiffundieren

kann, ein Vorgang, der auf die lösenden Eigenschaften der gallensauren Salze für das Neutralfett zurückzuführen ist. Auch MELLANBY glaubte neuerdings die Resorption von ungespaltenem Fett mit Hilfe der Gallensäuren im Tierversuch wahrscheinlich machen zu können. Die MELLANBYschen Versuche sind allerdings jüngst von VERZÁR widerlegt worden. Ferner besteht, wie FÜRTH früher ausgeführt hat, die Möglichkeit, daß sich das ungespaltene Fett im Darminhalt selbst löst, da dieser ein hochkompliziertes physikalisch-chemisches System von allen möglichen Nahrungsstoffen, ihren Bausteinen usw. darstellt. Ob diese Vorgänge jedoch für die Fettresorption unter normalen Bedingungen eine wesentliche Rolle spielen, ist gemäß den obigen Ausführungen kaum anzunehmen. Daß ein kleiner Teil des Fettes aber doch diesen Weg geht, erscheint vielleicht möglich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es heute sicher steht, daß der weitaus größte Teil des Fettes vor der Resorption in seine Bausteine, Glycerin und Fettsäuren, aufgespalten wird. Eine weitere Frage ist, wie man sich die Resorption dieser Bausteine vorzustellen hat. Das wasserlösliche Glycerin bietet dem Verständnis für die Resorption keine Schwierigkeiten. Wie die Resorption der Fettsäuren zustande kommt, ist dagegen lange umstritten gewesen. Die alte PFLÜGERSche Auffassung, daß die Fettsäuren in Form von Alkaliseifen resorbiert würden, setzt eine alkalische Reaktion im Dünndarm voraus. Nach neueren Untersuchungen ist das aber keineswegs der Fall, die Reaktion im oberen Dünndarm ist schwach sauer (HUME, LÖFFLER, SCHAUDT, HELFER, KOSTYAL, LONDON, VAN DER REIS). Nach VAN DER REIS und SCHEMBRA schwankt die Wasserstoffzahl im oberen Dünndarm zwischen p_H 5,9—6,6, im mittleren Dünndarm zwischen p_H 6,2—6,7 und im unteren zwischen p_H 6,2—7,3. Beim Durchtritt des Speisebreies tritt außerdem noch eine weitere Verschiebung nach der sauren Seite ein. Bei dieser Reaktion aber ist die Bildung von Seifen unmöglich; die Fettsäuren können nur als freie Fettsäuren vorhanden sein, und auch eine durch Seifen bedingte Emulsion von Fett ist aus den gleichen Gründen nicht beständig. Nach JARISCH ist Natriumoleat nur bis p_H 8,8, Natriumpalmitat bis p_H 9,1 und Natriumstearat bis p_H 9,0 stabil. Das sind aber Reaktionen, die im Dünndarm niemals vorkommen.

Hier greift nach neueren Untersuchungen die Galle ein. Infolge ihrer oberflächenvergrößernden Eigenschaften ist die Galle ein vorzüglicher Emulsionsbildner auch bei saurer Reaktion und verstärkt dadurch die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes. NENCKI war der erste, der fand, daß beim Zusatz von Galle die Fettspaltung des Pankreas gegenüber Hammeltalg auf das 2,5 bis 3fache gesteigert wurde. RACHFORD machte ähnliche Feststellungen und fand weiter, daß auch glykocholsaures Natrium allein die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes auf das 2,5fache erhöht. v. FÜRTH und SCHÜTZ und MAGNUS brachten den einwandfreien Nachweis, daß das wirksame Prinzip der Galle bei der Fettspaltung durch Pankreassaft die Cholsäurekomponente ist, und WOHLGEMUTH konnte das gleiche auch für die menschlichen Verhältnisse dar- tun. Nach WILLSTÄTTER hat man sich die Wirkung der Galle hierbei so vorzustellen, daß durch die gallensauren Salze „komplexe Adsorbate“ entstehen, wodurch eine bessere Wirkung der Lipase auf das Fett erzeugt wird. Ob außerdem die Galle das Zymogen der Pankreaslipase aktiviert, ist strittig. Ferner besitzt die Galle die Fähigkeit, Fettsäuren und Seifen, selbst die des Calciums

und Magnesiums zu lösen (MOORE, ROCKWOOD, PARKER, PFLÜGER, E. ADLER). PFLÜGER gibt an, daß Galle bis zu 10% Fettsäuren lösen kann, und daß diese lösende Kraft am stärksten für Ölsäure und sehr gering für reine Stearinsäure (weniger als 1%) ist. Doch verstärkt das Vorhandensein von Ölsäure die Löslichkeit für Stearinsäure. Einen sehr wesentlichen Einfluß auf das Lösungsvermögen der Galle für Fettsäuren hat ferner der Gehalt der Galle an Lecithin. Denn beseitigt man das Lecithin aus der Galle, so sinkt das Lösungsvermögen der Galle z. B. für Ölsäure auf einen geringen Wert herab (FÜRTH und SCHOLL). Dies zeigt die Bedeutung des in der Galle enthaltenen Lecithins für das Fettsäurelösungsvermögen derselben. Die Lösung der Fettsäuren in der Galle kommt nach WIELAND dadurch zustande, daß die in der Galle enthaltenen Gallensäuren, insbesondere die Cholsäure und die Desoxycholsäure, wasserlösliche Additionsverbindungen mit den Fettsäuren eingehen (Choleinsäureprinzip WIELANDS). Die WIELANDSchen Verbindungen der Fettsäuren mit der Cholsäure und der Desoxycholsäure sind aber erst oberhalb p_H 7,9, resp. 7,1, stabil. VERZÁR und KÚTHY konnten dagegen zeigen, daß die Lösungen von Fettsäuren in *gepaarten* Gallensäuren, also Glykocholsäure und Taurocholsäure, bis herunter zu p_H 6,18 bis 6,35, also auch bei der im oberen Dünndarm herrschenden Reaktion, noch klar und stabil sind, und daß sich die Fettsäuren in diesen wäßrigen Lösungen in diffusibler und wahrscheinlich molekulardispenser Form befinden. Durch Trypsin und Darmbakterien sind die gepaarten Gallensäuren gegenüber früheren Ansichten nicht spaltbar (v. BEZNÁK). Damit wäre das Fett in wasserlösliche oder bei der aktuellen Reaktion des Dünndarms beständige kolloidale und diffusible Lösungen seiner Bausteine übergeführt. Das wasserlösliche Glycerin wird als solches resorbiert, und die Fettsäuren, nachdem sie die eben beschriebenen Additionsverbindungen mit den Gallensäuren eingegangen sind. Außer den Gallensäuren besitzt die Darmschleimhaut und der Darmschleim, wie VERZÁR und seine Schule nachgewiesen haben, auch noch andere sogenannte hydrotope Substanzen, d. h. Körper, die ähnlich wie die Gallensäuren, wasserunlösliche Substanzen wasserlöslich machen können und wahrscheinlich auch für die Fettsäureresorption eine Rolle spielen.

Es erhebt sich weiter die Frage, ob unter normalen Verhältnissen überhaupt genügend Gallensäuren in den Darm sezerniert werden, um die Resorption der Fettsäuren auf die eben beschriebene Weise zu ermöglichen. Nach VERZÁRS Untersuchungen und Berechnungen würde die täglich ausgeschiedene Gallensäuremenge nur ausreichen, um wenige Gramm Fettsäuren als Gallensäure-Fettsäure Additionsverbindungen zu lösen und resorptionsfähig zu machen. Legt man derartigen Überschlagsrechnungen nicht die Löslichkeit der Fettsäuren in einer Gallensäurelösung, sondern in der gesamten Galle, wie sie in Wirklichkeit produziert wird, zugrunde, so kommt man, wie FÜRTH und SCHOLL es getan haben, zu einem etwas anderen Resultat, nämlich, daß etwa 40—60 g Fett, resp. Fettsäuren durch die täglich sezernierte Gallenmenge gelöst werden könnten, was etwa der Fettmenge des VOITSchen Kostmaßes entsprechen würde. Tatsächlich werden nun aber weit größere Fettmengen vom gesunden Menschen ohne größere Verluste mit dem Stuhl glatt resorbiert. VERZÁR stellt sich deswegen den Mechanismus der Fettsäureresorption so vor, daß die Gallensäuren an die Epithelzellen der Darmschleimhaut adsorbiert werden und dort immer wieder neue Fettsäurequantitäten in das Epithel hineinleiten.

Diese Auffassung konnte VERZÁR auch experimentell erhärten. Nach der Aufnahme in die Epithelzellen werden die resorbierten Gallensäuren-Fettsäurenverbindungen wieder gespalten, was ohne die Annahme eines besonderen Fermentes möglich ist. Denn, da im Inneren der Zelle, besonders in der Nähe des Kernes, eine stärkere saure Reaktion herrscht, müssen die nur bis zu einer p_H 6,2 beständigen Fettsäuren-Gallensäurenverbindungen wegen der Veränderung der aktuellen Reaktion des Milieus wieder zerfallen. VERZÁR hat diese Verhältnisse im Reagensglas, z. B. mit glykocholsaurem Stearat bei einer p_H 6,0 nachahmen können. Die bei diesem Prozeß freiwerdenden Fettsäuren bilden mit Glycerin wieder Neutralfett. So erklären sich auch zwanglos die histologischen Bilder der resorbierenden Epithelzellen, in denen man auf der Höhe der Resorption massenhafte, und je näher man zum Kern der Zelle kommt, immer größer werdende Fetttröpfchen findet. Die bei dem Prozeß der Spaltung der Gallensäuren-Fettsäurenverbindungen freiwerdenden Gallensäuren werden dagegen von den Epithelzellen der Zotten sofort wieder in den Darm zurücksezerniert oder sie gelangen durch die Pfortader zur Leber, wo sie wieder mit der Galle ausgeschieden werden, um aufs neue ihre Aufgabe bei der Lösung der Fettsäuren zu vollführen (entero-hepatischer Kreislauf der Gallensäuren, SCHIFF, DASTRE, GREENE, ALDRICH und ROWNTREE).

Nach der Aufnahme in die Epithelzellen kann man das Fett in feinsten Tröpfchen weiter durch die Gewebsspalten hindurch bis zu dem zentralen Chylusgefäß histologisch verfolgen. Ob die Interzellularräume als wirkliche Excretionskanäle der Epithelzellen funktionieren, ist zweifelhaft. Vielleicht spielt für den Austritt des Fettes aus der Zelle ein Löslichwerden desselben durch lockere Bindung an Eiweiß eine Rolle. Wir kommen hier zu der merkwürdigen, als Maskierung der Fette bezeichneten Erscheinung, die besagt, daß in klaren tierischen Flüssigkeiten größere Fettmengen vorhanden sein können, die makroskopisch nicht als Trübung in Erscheinung treten und auch nicht mit Äther extrahierbar sind. Nach einfacher Hitzekoagulation oder Vorbehandlung mit Alkohol können diese Fette aber extraktionsfähig gemacht werden (NERKING, MIESCHER). Wird Blut mit Chylus unter Luftdurchleitung bei 37° digeriert, so läßt sich das Fett nicht mehr durch Äther extrahieren wie vor dem Versuch (COHNSTEIN und MICHAELIS). Anfangs hatte man geglaubt, daß es sich hier um eine Lipolyse handelt. Eine chemische Veränderung des Fettes findet in diesem Versuch aber nicht statt, sondern wie MANSFELDT und BERZELLER nachgewiesen haben, findet sich das Fett nach Behandlung mit Pepsin-Salzsäure in unveränderter Form wieder. Man hat sich diesen Vorgang mit einer lockeren Bindung des Fettes an Eiweiß erkärt, die in diesem Falle durch Behandlung mit Pepsin-Salzsäure zerstört wurde. Vielleicht spielen aber rein physikalische Umlagerungen und sogenannte hydrotope Substanzen bei dieser Erscheinung die größere Rolle. Andere Autoren, nach denen der Basalteil der Epithelzelle keine Fetttröpfchen enthält, glauben, daß das Fett, bevor es die Epithelzelle verläßt, noch einmal verseift würde. NOLL denkt hier an einen besonderen cellulären Prozeß. Im Bindegewebe der Zotte findet sich jedoch das Fett wieder als Tröpfchen. Eine besondere Bedeutung für die Weiterbeförderung der Fetttröpfchen von der Epithelzelle zum zentralen Chylusgefäß hat man früher den Leukocyten zugeschrieben, indem letztere die Fetttröpfchen in sich aufnehmen und mit ihnen in den Milchgang wandern sollen, wo sie selbst

zugrunde gehen (ZAWARYKIN, SCHÄFER). HEIDENHAIN hat diese Auffassung als irrig abgelehnt, da hierfür wohl kaum genügend Leukocyten zur Verfügung stünden.

Alle diese Ausführungen zeigen, wie große Schwierigkeiten es bereitet, sich den Austritt des Fettes aus den Epithelzellen der Darmschleimhaut vorzustellen. Ganz die gleichen Schwierigkeiten sind vorhanden, wie man sich die Abgabe des im Blute kreisenden Fettes an die Organzellen, die es verarbeiten, denken soll. Leider wissen wir über beides nichts Sicheres.

Eine für die Resorption sehr wichtige Funktion der Darmschleimhaut haben wir bisher nicht erwähnt. Das ist die Pumpfunktion der Zotten. Der ganze menschliche Dünndarm besitzt bekanntlich eine Unmenge feinsten, kleiner Zotten, die von dem einschichtigen Epithel der Darmschleimhaut überzogen sind. Ob diese Zotten einen aktiven Anteil an der Resorption haben dadurch, daß sie durch Verkürzung oder Verlängerung Darminhalt in sich aufsaugen können, ist lange Zeit eine viel umstrittene Theorie gewesen. Erst 1914 konnten HAMBLETON und 1922 KING und ARNOLD über direkte Beobachtung von Zottenbewegungen berichten, und die Arbeiten VERZÁRS und seiner Schule konnten in neuerer Zeit die Bedeutung dieser Zottenbewegungen für die Resorption sicherstellen. Danach kommt den Zotten eine direkte Pumpfunktion und dadurch eine Beschleunigung der Resorption zu.

Es sind also nicht nur rein chemische und besonders physikalisch-chemische Vorgänge, die die Resorption im Darm gewährleisten, sondern auch aktive, rein vitale Vorgänge spielen sicherlich eine große Rolle. Von solchen aktiven Vorgängen haben wir die Funktion des Epithels bei der Resynthese der resorbierten Bausteine des Fettes zu Neutralfett bereits früher kennengelernt, eine weitere Funktion der lebenden Darmschleimhaut ist die eben beschriebene Pumpfunktion der Darmzotten.

TANGL und BEREND haben in neuerer Zeit die Auffassung vertreten, daß die Fettsäuren im Darm zu vierfach ungesättigten Fettsäuren umgewandelt und dadurch wasserlöslich und resorptionsfähig würden. Ob diese Vorgänge für die Fettresorption eine größere Bedeutung haben, kann noch nicht gesagt werden.

Unsere Anschauungen über den Resorptionsmechanismus der Fette kann man also dahingehend zusammenfassen, daß zum mindesten der weitaus größte Teil des Neutralfettes im Dünndarm, besonders unter der Wirkung des Pankreassaftes, in seine Bausteine aufgespalten wird. Dabei verstärkt die Gegenwart der Galle die fettspaltende Wirkung der Pankreaslipase. Die freiwerdenden Fettsäuren werden bei saurer Reaktion im Dünndarm durch die Gallensäuren, insbesondere die gepaarten Gallensäuren, in Lösung gehalten und als Fettsäuren-Gallensäuren-Additionsverbindungen resorbiert. Außer den Gallensäuren gibt es im Darm noch andere, sogenannte hydrotope Substanzen, die die Fähigkeit besitzen, andere in Wasser unlösliche Körper, so die Fettsäuren, wasserlöslich zu machen. Nach Aufnahme in die Epithelzellen der Darmschleimhaut zerfallen die Fettsäuren-Gallensäurenverbindungen infolge der dort veränderten Reaktion wieder in Fettsäuren und Glycerin werden zu Neutralfett resynthetisiert. Vor dem Abtransport in den Chylus findet vielleicht eine nochmalige Verseifung innerhalb der Zellen und in den Intercellularräumen eine nochmalige Resynthetisierung statt. Eine wichtige aktive Rolle bei der Resorption spielen die Darmzotten durch ihre Pumpfunktion. Der heftige Streit der Meinungen, ob das

Fett verseift oder ungespalten in feinsten Emulsion resorbiert wird, ist also insofern im Sinne PFLÜGERS entschieden, als nach unseren heutigen Kenntnissen der Resorption eine weitgehende Aufspaltung des Neutralfettes vorangeht. Nur der Resorptionsmodus der Fettsäuren unterscheidet sich nach unseren heutigen Vorstellungen wesentlich von denen PFLÜGERS. Während nach der PFLÜGERSchen Auffassung die Fettsäuren vorwiegend in Form von Seifen resorbiert werden sollten, steht es heute sicher, daß die Fettsäuren als solche mit Hilfe der Gallensäuren resorbiert werden.

Nachdem wir somit die Veränderungen, die das Fett im Dünndarm erfährt, kennen gelernt und seinen Resorptionsmechanismus erörtert haben, bleibt noch ein Wort über den Ort zu sagen, an dem das Fett vorwiegend resorbiert wird. Die lebhafteste Resorption findet im unteren Jejunum und im Ileum statt. Bis zum unteren Ileum ist bereits fast alles Fett (95%) resorbiert. Vom Dickdarm wird also unter normalen Verhältnissen Fett nicht mehr aufgenommen. Dementsprechend fand HARLEY, daß die Entfernung des Dickdarms nichts an der Fettresorption ändert. Nach Injektion von Fett ins Rectum fand NAKASIMA keine Hämoklonien im Blut und auch bei histologischer Untersuchung zeigte sich kein resorbiertes Fett innerhalb der Darmzellen. Desgleichen konnten MUNK und ROSENSTEIN an einem Kranken mit Chylusfistel feststellen, daß nach Injektion von 25 g Öl ins Rectum nur 1 g im Chylus wieder erschien. Aber auch diese geringe Menge resorbierten Fettes könnte, wie die Autoren meinen, darauf zurückzuführen sein, daß durch Antiperistaltik etwas Fett in den Dünndarm gelangt und hier resorbiert worden ist. Im Gegensatz hierzu sind neuerdings japanische Autoren (YAMAKAWA, NOMURA und FUJINAGA) für eine Resorption ungespaltenen Fettes durch den Dickdarm eingetreten. Diese Autoren injizierten 100—200 ccm Yanol, das eine sehr feine Emulsion von tierischen Ölen mit einem Gehalt von 6,92% ätherlöslicher Substanz darstellt, in den Dickdarm von Hunden, denen vorher der Dickdarm kurz über der BAUHINISCHEN Klappe abgebunden und hinterher der Anus vernäht worden war. Bei späterer Ausspülung des Dickdarms fand sich kaum noch Fett in der Spülflüssigkeit. Von anderen Autoren wurden diese Versuche nicht bestätigt (VERZAR).

Nach der Aufnahme von den Darmzellen werden alle Nahrungsstoffe auf dem Pfortaderwege der Leber zugeführt. Nur die Fette nehmen hier eine Sonderstellung ein. Schon 1876 fand ZAWILSKI, daß der größte Teil des Fettes auf dem Lymphwege über den Ductus thoracicus resorbiert wird. Nach einer reichlichen Fettmahlzeit sieht man die Lymphgefäße des Darmes und den Ductus thoracicus sehr bald von einer milchigen Flüssigkeit erfüllt, die sich bei der Untersuchung als eine feine Emulsion von Fett erweist. Der Fettgehalt eines solchen Chylus soll 8% und mehr betragen können. Untersucht man das Gesamtfett des Ductus thoracicus während der Fettresorption chemisch, so findet man, daß es größtenteils aus Neutralfett besteht, nur ein ganz verschwindender Teil ist gespalten. Selbst wenn Monoglyceride oder nur Fettsäuren verfüttert werden, erscheinen im Chylus fast ausschließlich Triglyceride (RADZIEJEWSKI, MUNK, MUNK und ROSENSTEIN, ARGYRIS und FRANK). Allem Anschein nach wird aber nicht alles Fett auf dem Lymphwege resorbiert, denn wenn man die Lymphe des Ductus thoracicus während der Resorption einer bestimmten Fettmenge sammelt, so findet man nur etwa 60% des verabreichten und resorbierten Fettes wieder (MUNK und ROSENSTEIN). Es muß also Fett wohl auch noch auf einem anderen Wege

resorbiert werden können. MUNK und FRIEDENTHAL fanden dementsprechend (im Gegensatz zu FRANK), daß bei Unterbindung des Ductus thoracicus immer noch relativ viel Fett im Blut erschien, wenn auch die Gesamtresorption des Fettes dabei auf 32—48% herunter gegangen war (ebenso HALL, HAMBURGER). Ferner fand auch D'ERICO, daß der Fettgehalt des Pfortaderblutes immer höher ist als der des Jugularisblutes. Also scheint auch unter physiologischen Verhältnissen Fett auf dem Pfortaderwege resorbiert zu werden (ECKSTEIN, NEDZVETSKI). Genaues wissen wir aber über das Schicksal der restlichen, nicht auf dem Lymphwege resorbierten 40% des Fettes nicht.

2. Die Ausnutzung der Fette im Magen-Darmkanal.

Unter physiologischen Verhältnissen ist die Ausnutzung des Nahrungsfettes nicht nur eine sehr gute, sondern bei bestimmten Fetten sogar eine fast vollständige. Die Ausnutzung des Fettes ist dabei nicht nur abhängig von der Art des verabreichten Fettes, sondern auch von der Menge und der Art der Beikost. Auch ist die Ausnutzung desselben Fettes verschieden bei einzelnen Tierarten. Vom Menschen werden von 100—250 g bestenfalls nur etwa 3—5% ätherlösliche Substanz im Stuhl wieder ausgeschieden. Davon wären sogar noch die allerdings sehr geringen Fettmengen abzuziehen, die auch im Hungerkot ausgeschieden werden. Besonders gut ausgenutzt werden von unseren Nahrungsfetten das Milchfett und die Butter. Im allgemeinen richtet sich die Ausnutzbarkeit der Fette nach ihrem Schmelzpunkt, sie sinkt mit dem Anstieg des letzteren. Folgende Zahlen von ARNSCHINK sollen dies demonstrieren.

Fettart	Schmelzpunkt	Verlust im Kot
Stearin	60°	91—86%
Hammeltalg	49°	7,4%
Schweinefett	34°	2,8%
Gänsefett	25°	2,5%
Olivenöl	flüssig	2,3%

Aus der Tabelle geht weiter hervor, daß das Olivenöl vorzüglich ausgenutzt wird. Von einer Belastung mit 100 g Olivenöl und 5 g darin gelöstem Cholesterin fanden BÜRGER und HABS beim stoffwechselgesunden Menschen nur 8 g Fett im Stuhl wieder. In sehr zahlreichen eigenen derartigen Versuchen habe ich in der Regel 5—8 g Fett im Stuhl wiedergefunden, nur ganz vereinzelt bis zu 10 g (Tab. 1).

Die im Stuhl des Menschen wieder ausgeschiedene und nicht resorbierte Fettmenge setzt sich nach verschiedenen Untersuchern folgendermaßen zusammen. F. MÜLLER fand in 2 Versuchen bei reiner Milchkost 9,97 g (7,2%)¹ und 13,15 g (6,9%) Fett im Stuhl wieder. Davon waren im ersten Versuch 27,88% Neutralfett, 51,3% freie Fettsäuren und 20,9% Seifen, im zweiten Versuche 20,5% Neutralfett, 39,8% freie Fettsäuren und 40,5% Seifen. Rechnet man freie Fettsäuren und Seifen zusammen, so wurden im ersten Versuche 27,88% Fett ungespalten und 72,2% gespalten, im zweiten Versuch 20,5% ungespalten und 80,3% gespalten ausgeschieden. Der größte Teil des Fettes war also gespalten. Ungespaltenes Fett verhielt sich zu gespaltenem wie 1 zu 2,59

¹ (. . . %) = % des Nahrungsfettes.

Tabelle 1. Ausnutzung des Nahrungsfettes und einer Ölzulage von 100 g bei Gesunden.

Name		Zufuhr g	Ausscheidung g	Ausscheidung in % der Zufuhr
H.	Vorperiode	330	21,3	6,4
	Belastungsperiode	430	30,9	7,18
	Von der Ölzulage wurden also wieder ausgeschieden		9,6 g	
A.	Vorperiode	330	14,19	4,3
	Belastungsperiode	430	20,60	4,78
	Von der Ölzulage wurden also wieder ausgeschieden		6,41 g	
L.	Vorperiode	330	17,09	5,18
	Belastungsperiode	430	20,99	4,88
	Von der Ölzulage wurden also wieder ausgeschieden		3,90 g	

und 1 zu 3,9. GROSS fand beim Gesunden eine Fettausscheidung im Stuhl von 4,2 g (2,5%), wovon 35,4% Neutralfett, 52,4% freie Fettsäuren und 12,1% Seifen waren. Das Verhältnis von ungespaltenem und gespaltenem Fett war demnach hier 1 zu 1,84. LÉPINE fand dagegen, daß das ungespaltene Neutralfett gesunder Personen bis zu 75% des im Stuhl ausgeschiedenen Gesamtfettes betragen kann. Die normale Versuchsperson von HOESSLIN und KASHIWADO schied 53% des Gesamtstuhlfettes als Neutralfett wieder aus.

Der Schmelzpunkt des im Stuhl wieder ausgeschiedenen Fettes liegt bei gesunden Menschen mit normaler Fettresorption immer über dem des Nahrungsfettes. Dies ist darauf zurückzuführen, daß aus dem Fettgemisch der Nahrung die leichter schmelzbaren Fette zuerst herausresorbiert werden, bis schließlich nur die ganz schwer schmelzbaren zum Teil übrig bleiben. Liegen dagegen irgendwelche krankhaften Störungen der Fettresorption vor, so sinkt der Schmelzpunkt des Stuhlfettes entsprechend der Schwere der Resorptionsstörung ab, d. h. es entgehen in solchen Fällen auch schon leichter schmelzbare Fette der Resorption. Je mehr sich der Schmelzpunkt des Stuhlfettes dem des Nahrungsfettes nähert, um so weniger Fett ist resorbiert worden, um so schwerer also auch die Resorptionsstörung (F. MÜLLER).

3. Veränderungen des Fettgehaltes des Blutes infolge Fettresorption (Alimentäre Lipämie).

Die Fettresorption beginnt nach einer fettreichen Mahlzeit sehr schnell. Schon nach einer Stunde ist der Fettgehalt des Ductus thoracicus vermehrt und nach zwei Stunden ist letzterer bereits milchig getrübt. Darnach treten auch im Blute Veränderungen des Fettgehaltes ein. Während der Fettgehalt des Blutes des nüchternen Menschen etwa zwischen 0,2—0,6% (reiner Petroleumätherextrakt) schwankt, kann derselbe nach reichlicher peroraler Fettzufuhr auf über das 3—4fache des Nüchternwertes ansteigen. Dabei vermehrt sich

nicht nur der Gehalt an Neutralfett, sondern auch die anderen Fett- und Lipoidfraktionen nehmen zu. Das letztere ist selbst dann der Fall, wenn nur lecithin- und cholesterinfreies Triolein verfüttert ist (REICHER, LINDEMANN, AUTENRIETH und FUNK, BEUMER). Desgleichen nimmt nach reiner Lecithinfütterung nicht nur der Lecithingehalt des Serums zu, sondern auch die anderen Lipide und das Neutralfett steigen an (LEITES). Nach reiner Cholesterinfütterung erzielten HUECK und WACKER außer einer Vermehrung des Cholesterins auch eine Zunahme des Neutralfettes und des Lecithins. Der Anstieg des Fettgehaltes des Blutes beginnt beim Menschen meist 1—2 Stunden nach der Aufnahme des Fettes, erreicht nach etwa 4—6 Stunden den Höhepunkt, um nach 10 bis 12 Stunden wieder zum Ausgangswert abzufallen. Dabei wird das Maximum des Fettgehaltes des Blutes bei größeren Fettgaben später erreicht als bei kleinen. Auf dem Höhepunkt der Fettresorption ist das Serum durch massenhafte feinste Fetttröpfchen (Hämokonien) milchig getrübt, wogegen das Nüchternserum des stoffwechselgesunden Menschen immer völlig klar ist. H. STRAUSS verfolgte die nach einem Butterfrühstück aufgetretene Lipämie dadurch, daß er in bestimmten Zeitabständen Blut aus der Fingerbeere in U-förmige Capillarröhrchen aufzog, das Blut absetzen ließ und dann die Veränderungen der Durchsichtigkeit des über dem Blutzylinder stehenden Serums beobachtete. Man kann sich also durch einfache Betrachtung des abgesetzten Serums ein ungefähres Bild davon machen, ob Fett gut resorbiert wird oder nicht. Außer durch die einfache Betrachtung des auf der Höhe der Resorption gewonnenen Serums oder durch die chemische Analyse kann man die nach einer fettreichen Mahlzeit auftretende alimentäre Lipämie auch durch Verfolgung der im Blute auftretenden Hämokonien durch Untersuchung im Dunkelfeld studieren. LEVA untersuchte $\frac{5}{4}$ Stunden, 2 Stunden usw. nach der Einnahme eines Butterfrühstückes das Blut vom Gesunden und den verschiedensten Kranken und fand dabei Unterschiede nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Hämokonien, nach ihrer Menge und Größe.

Die Stärke des Fettanstieges im Blute und damit auch der Grad der lipämischen Trübung ist selbstverständlich von denselben Faktoren abhängig, wie die Resorption im Darm, also von der Art und der Menge des verabreichten Fettes und von der Art der Beikost. Nach 100 g Olivenöl und 5 g darin gelöstem Cholesterin tritt beim gesunden Menschen immer eine deutliche Lipämie auf. Beim Stoffwechselgesunden haben BÜRGER und HABS diese Lipämie niemals vermißt, wovon ich mich in ebenfalls sehr zahlreichen Versuchen überzeugen konnte. Fehlt diese sichtbare alimentäre Lipämie, so müssen immer krankhafte Störungen vorliegen. Meistens handelt es sich um Störungen der Resorption. Der Höhepunkt der lipämischen Trübung ist nach BÜRGER und HABS meist 4 Stunden nach der Einnahme des Öl-Cholesterintrunkes vorhanden, kann sich aber nach eigenen Untersuchungen auch beim Gesunden noch 1 Stunde länger hinausziehen. Die nach einem derartigen Probetrunke gefundenen Werte des Gesamtextraktes des Serums sind nach BÜRGER und HABS (mittlerer Versuch):

Zeit	Beschaffenheit des Serums	Gesamtextrakt ‰
Nüchtern	klar	5,57
nach 4 Stunden	stark getrübt	11,19
„ 8 „	„ „	8,70
„ 24 „	klar	5,06

Bis zu einem Gesamtextrakt von 6⁰/₀₀ ist das Serum immer noch klar. Die Trübungszone liegt für den Menschen zwischen 6—8 g Gesamtfett und Lipide für 1000 g Serum. Über 8⁰/₀₀ Gesamtextrakt ist das Serum regelmäßig lipämisch getrübt (BÜRGER und HABS). Bei pathologischen Fällen kann die lipämische Trübung des Serums auch dann ausbleiben, wenn die Analyse einen sehr hohen Fettgehalt ergibt. Eine derartige Maskierung des Fettes zeigt sich z. B. deutlich bei cholämischen Kranken und soll auf die Gegenwart von Gallensäuren zurückzuführen sein (BÜRGER).

II. Physiologie der Lipoidresorption.

Eng verknüpft mit der Resorption der Fette ist die Resorption der Lipide, des Lecithins und des Cholesterins.

Das Lecithin wird zweifellos vom Darm resorbiert, denn nach Verfütterung von Lecithin steigt der Gehalt des Blutes und des Ductus thoracicus an Lecithin an (Literatur bei F. N. SCHULZ, ferner LEITES). Ferner lassen sich nach Lecithinfütterung im oberen Dünndarm noch Lecithin und seine Spaltprodukte nachweisen, im unteren Dünndarm nicht mehr (SLOWTZOFF). Das Lecithin wird also allem Anschein nach schon sehr früh resorbiert. Wie weit das im Blut vorhandene Lecithin dem Nahrungslecithin entstammt, läßt sich auch bei Belastungsversuchen nicht immer sicher entscheiden, da auch im Stoffwechsel Lecithin wahrscheinlich in größeren Mengen gebildet wird, und bei Verfütterung von z. B. lecithinfreiem Neutralfett auch das Lecithin des Blutes mit ansteigt. Trotzdem scheint die alimentäre Lecithinämie gesichert zu sein.

Vor der Resorption wird das Lecithin im Darmkanal ebenso wie das Neutralfett höchstwahrscheinlich weitgehend aufgespalten, wobei Glycerin, Fettsäuren, Phosphorsäure und Cholin entstehen (v. BOKAY u. a.). Ob für diese Spaltung besondere Fermente vorhanden sind, oder ob die Lecithinspaltung durch die von der Fettspaltung her bekannten Lipasen vollzogen wird, ist nicht entschieden. Jedenfalls kann Pankreassaft Lecithin spalten (v. BOKAY), und bei Abschluß des Pankreassaftes vom Darm findet man eine vermehrte Lecithinausscheidung mit dem Stuhl (DEUCHER, SALOMON, EHRMANN). Für die Spaltung der Glycerinphosphorsäure wird eine besondere Glycerophosphatase angenommen. Ob ungespaltenes Lecithin überhaupt nicht resorbiert wird, steht nicht fest, erscheint aber möglich. Die Resorption des Lecithins resp. seiner Bausteine dürfte mit Hilfe der Gallensäuren erfolgen. Wie weit die Spaltprodukte des Lecithins nach ihrer Resorption in der Darmschleimhaut wieder zu Lecithin resynthetisiert werden, ist nicht bekannt, für einen Teil der Spaltprodukte trifft es jedoch sicher zu. Der größte Teil der resorbierten Spaltprodukte wird dem Organismus auf dem Lymphweg über den Ductus thoracicus als Lecithin zugeführt, ein kleinerer Teil scheinbar auch auf dem Pfortaderwege.

Auch Cholesterin wird, wie zahlreiche Belastungsversuche am Menschen ergeben haben, vom Darm gut resorbiert (Literatur bei BÜRGER). Doch scheint die Resorption von Cholesterin durch den Darm in nachweisbarer Menge nur dann vor sich zu gehen, wenn gleichzeitig Neutralfett oder andere Lipide im Darm zugegen sind. Es gilt also auch heute noch der alte Satz von HOPPE-SEYLER, daß die Fette dem Cholesterin bei der Resorption scheinbar den Weg

bahnen. Das Cholesterin muß demnach bei Belastungsversuchen in Fett gelöst verabfolgt werden. Nach einer solchen Cholesterin-Fettbelastung steigt der Cholesterinspiegel des Blutes auch beim Menschen erheblich an. BÜRGER und HABS fanden nach Belastung mit 5 g in Öl gelöstem Cholesterin immer einen Anstieg des Gesamtcholesterins im Blute auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes. Der Höhepunkt des Cholesterinanstieges war etwa 4 Stunden nach der Einnahme vorhanden. Im Dünndarm nimmt der Gehalt an Cholesterin nach Untersuchungen von BEUMER und HEPNER in den tieferen Dünndarmabschnitten allmählich ab, was ebenfalls durch Resorption aus dem Darm zu erklären ist. Im Dickdarm steigt der Cholesteringehalt dann sehr beträchtlich an, weil dort Cholesterin in großer Menge durch die Schleimhaut ausgeschieden wird (SPERRY). Koprosterin und Dihydrocholesterin werden vom Darm nicht resorbiert (SCHÖNHEIMER und Mitarbeiter, BÜRGER und WINTERSEEL).

Wichtig erscheint weiter die Frage, ob das Cholesterin vorwiegend als freies oder, an Fettsäuren gebunden, als Ester-Cholesterin resorbiert wird. MUELLER konnte nachweisen, daß Pankreassaft Cholesterin und Fettsäuren verestern kann, und daß Galle diesen Prozeß stark befördert (NOMURA). Cholesterinester scheinen aber auch im Darmsaft gespalten werden zu können. In der Darmschleimhaut fand MUELLER während der Resorption den größten Teil des Cholesterins verestert. BÜRGER und HABS fanden sowohl nach Verfütterung von in Öl gelöstem freiem Cholesterin wie nach Verfütterung von Cholesterinestern zusammen mit Öl beim Menschen zwar regelmäßig einen starken Anstieg des Gesamt-Cholesterins, dabei aber keine Veränderung der Relation Cholesterin zu Cholesterinester. Auch im Ductus thoracicus ist die Menge des Ester-Cholesterins nach Verfütterung freien Cholesterins die gleiche wie nach Zufuhr von Cholesterinestern. Ob das Cholesterin schon im Darmkanal verestert wird, oder ob die Veresterung erst in der Darmzelle erfolgt, ist nicht bekannt. Bei der Lösung des Cholesterins im Darm dürften ebenso wie bei der Lösung der Fettsäuren die Gallensäuren eine hervorragende Rolle spielen (WIELAND und SORGE, SCHÖNHEIMER, LÖFFLER, HUMMEL). Nach der Resorption geht der größte Teil des resorbierten Cholesterins in den Ductus thoracicus, ein Teil aber auch in die Pfortader (NEDZWETSKI, ECKSTEIN, MJASSNIKOW und ILJINSKY u. a.). Im Ductus thoracicus ist der größte Teil des Cholesterins verestert (etwa 70%).

Obgleich es also sicher steht, daß Cholesterin vom Darm gut resorbiert wird, so ist trotzdem die Cholesterinbilanz beim Menschen immer negativ, d. h. es wird mit dem Stuhl immer mehr Cholesterin ausgeschieden als mit der Nahrung eingeführt wird. Es wird also nicht nur das gesamte Nahrungscholesterin, nachdem wahrscheinlich ein großer Teil hiervon vorher den Körper durchlaufen hat und dann durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden wurde, mit dem Stuhl entleert, sondern darüber hinaus noch eine bestimmte Cholesterinmenge, die vom Organismus selbst gebildet sein dürfte. Wie groß die vom Darm aus dem Nahrungscholesterin resorbierte Cholesterinmenge ist, die den Körper durchläuft, ist nicht bekannt. Nach BÜRGERs Untersuchungen kreisen 4 Stunden nach der Cholesterinverfütterung (5 g Cholesterin in 100 g Öl gelöst) etwa 60% des verfütterten Cholesterins im Blut.

III. Die Störungen der Fettresorption.

Wir haben im vorangehenden die Vorgänge kennengelernt, die sich nach unseren heutigen Kenntnissen bei der Resorption der Fette und Lipoiden im Darm abspielen. Im folgenden wollen wir die zahlreichen Störungen der Fett- und Lipoidresorption, die uns die Klinik zeigt, besprechen und ihren Mechanismus erörtern.

Störungen der Fettresorption wird man gemäß den obigen Ausführungen erwarten dürfen,

1. wenn bei Pankreaserkrankungen nicht genügend Pankreassaft in den Darm gelangt;
2. wenn bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege, oder bei Verlegung der letzteren, der Gallenabfluß zum Darm behindert ist;
3. wenn Störungen der Darmfunktion im weitesten Sinne resp. Erkrankungen seiner abführenden Lymph- oder Blutwege vorliegen;
4. wenn mehrere derartige Erkrankungen gleichzeitig vorhanden sind.

Die Störungen der Cholesterinresorption werden gesondert besprochen werden, die Störungen der Lecithinresorption dagegen werden, soweit Unterlagen vorhanden sind, in den entsprechenden Kapiteln bei den Störungen der Fettresorption mit abgehandelt werden.

Die Fettbilanzversuche der eigenen Untersuchungen wurden so ausgeführt, daß dem Patienten am Morgen des ersten Versuchstages mit der ersten Nahrung Tierkohle verabreicht wurde. Am Morgen des 4. Versuchstages wurde zusammen mit der ersten Nahrung Carminpulver gegeben und einige Stunden darauf der Öl-Cholesterintrunk von 5 g in 100 g Olivenöl gelöstem Cholesterin verabfolgt. Der Trunk wurde immer ohne Widerwillen und ohne späteres Erbrechen genommen. Am Morgen des 7. Tages wurde dann wieder Tierkohle gegeben. Während dieser Tage erhielten die Patienten immer die gleiche Kost, die pro Tag 120 g oder in anderen Versuchsreihen 80 g Fett enthielt. Der Stuhl der ersten 3 Tage, also vom ersten schwarzen Stuhl einschließlich bis zum ersten roten Stuhl ausschließlich, wurde gesammelt, auf dem Wasserbade eingedampft, mit Salzsäure stark sauer gemacht, mehrmals mit Alkohol aufgenommen, schließlich zur Konstanz, bei sehr fettreichen Stühlen nach Verreibung mit Sand, getrocknet und gewogen. 10 g des getrockneten und zermahlenden Stuhles wurden im Soxhletapparat 72 Stunden mit Äther extrahiert, dann der Äther vom Extrakt abgedampft, letzterer mehrmals mit Äther aufgenommen, zur Konstanz getrocknet, gewogen und auf die Gesamtstuhlmenge umgerechnet. Der Stuhl dieser ersten 3 Tage entsprach der Vorperiode. Ebenso wurde mit dem Stuhl der folgenden 3 Tage, also von dem ersten rot gefärbten Stuhl einschließlich bis zum nächsten schwarzen Stuhl ausschließlich, verfahren. Dieser Stuhl entsprach der Belastungsperiode. Bei den Versuchen mit Pankrophorin wurde hieran noch eine 3. Periode von 3 Tagen wieder unter entsprechender Abgrenzung angeschlossen, an deren erstem Tage der Öl-Cholesterintrunk mit 20 Tabletten Pankrophorin verabreicht wurde. Der Stuhl wurde wieder in der gleichen Weise verarbeitet. Die Differenz zwischen Stuhlfett der Vorperiode und Stuhlfett der Belastungsperiode gibt die von der Ölzulage unresorbiert wieder ausgeschiedene Fettmenge an.

Die Fettbestimmungen im Dünndarm- und Dickdarminhalt der pankreaslosen Hunde wurden ebenso wie die Bestimmungen im Stuhl, also nach Trocknung des Darminhaltes zur Konstanz, jedoch ohne Ansäuern mit Salzsäure, und mit Ätherextraktion ausgeführt. Die Trennung des gespaltenen und ungespaltenen Fettes wurde teils durch Ausschütteln des Ätherextraktes mit dünner Sodalösung, teils titrimetrisch mit $n/10$ alkoholischer Kalilauge und Phenolphthalein als Indicator vorgenommen. Der Trockenrückstand in der Soxhletpatrone wurde außerdem mit Salzsäure angesäuert und noch einmal mit Äther extrahiert, um keine Seifen zu verlieren. Die titrierten Fettsäuren wurden auf Ölsäure umgerechnet.

Die übrigen angewandten Methoden sind im Text angegeben, so Nachweis und quantitative Bestimmung der Gallensäuren, Bestimmung der Fermente, des Blutcholesterins und des Blutfettes.

Außer durch Bilanzversuche kann man auch durch das Röntgenverfahren Aufschluß darüber erhalten, ob erheblichere Störungen der Fettresorption vorliegen. So fand PANSORF nach Eingabe von Jodipinemulsion, daß der Schatten des Jodipins bei Gesunden nach 3—4 Stunden, bei Kranken mit Störungen der Fettresorption jedoch erst nach 7—8 Stunden aus dem Dünndarm verschwindet, resp. daß das Jodipin bei letzteren in den Dickdarm übertritt, wo es nicht mehr resorbiert wird.

1. Die Resorptionsstörungen der Fette infolge Mangel an Pankreassekret im Darm.

Die Resorption des ungespaltenen Fettes ist nach unseren heutigen Auffassungen, wenn überhaupt, nur in sehr bescheidenem Umfange möglich. Der weitaus größte Teil des Nahrungsfettes wird vor der Resorption durch die Pankreaslipase in seine Bausteine Glycerin und Fettsäuren gespalten, und diese werden dann resorbiert. Außer vom Pankreas werden fettspaltende Fermente nur noch von der Magen- und Darmschleimhaut abgesondert, die aber für die Spaltung der Fette im Darm keine nennenswerte Bedeutung haben. Bei Zerstörung großer Teile des Pankreasgewebes oder bei Abschluß des Pankreasaftes vom Darm muß es deswegen zu weitgehenden Störungen der Fettresorption kommen.

Zerstörung großer Teile des Pankreasgewebes und Verlegung der Ausführungsgänge durch Entzündungen, Tumoren, Steine usw. sind in der menschlichen Pathologie bekannte Krankheitsbilder. Ein nicht seltenes, und wenn es vorhanden ist, ein sehr wichtiges Symptom für das Vorliegen einer solchen Pankreaserkrankung sind die Fettstühle. Derartige Fettstühle sind meist auffallend voluminös, haben eine helle Farbe, lehmartige oder schmierige, salbenähnliche, oft diarrhoeische Beschaffenheit, zeigen manchmal einen eigentümlichen seidigen Glanz und riechen meist intensiv infolge reichen Gehaltes an freien Fettsäuren, oft zeigen sie ausgesprochene Fäulnis. Bei sehr hochgradigen Fettstühlen setzt sich über dem Stuhl eine dicke Fettschicht ab, die erst in der Kälte erstarrt. Das Fett wird also zum großen Teil unvermischt mit dem übrigen Stuhl ausgeschieden (Butterstuhl) (SALOMON). Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich zahlreiche Tropfen von Neutralfett, ferner Fettsäure- und Seifennadeln. Zum Unterschied von Fettstühlen infolge Abschluß der Galle

vom Darm finden sich in den durch Pankreaserkrankung bedingten Fettstühlen, besonders bei hochgradigen Fettresorptionsstörungen, wohl immer auch massenhafte Muskelfasern als Zeichen der ebenfalls darniederliegenden Eiweißverdauung. Doch ist das gleichzeitige Vorhandensein von Störungen der Fettverdauung und Störungen der Eiweißverdauung für die Annahme einer Pankreaserkrankung nicht unbedingt nötig, denn es gibt auch ausgedehnte Pankreasaffektionen, bei denen nur die Fettverdauung Störungen aufweist (SALOMON, ADOLF SCHMIDT, ALBU).

Die Ausmaße der Fettverluste mit dem Stuhl sind bei den Erkrankungen des Pankreas sehr verschieden. Bei einem Teil der Fälle begegnet man sehr hochgradigen Störungen mit den eben beschriebenen charakteristischen Fettstühlen, bei anderen ist die Störung viel geringer, so daß sie makroskopisch gar nicht in Erscheinung tritt und erst ein genauer Stoffwechselversuch die mangelhafte Ausnutzung des Fettes zeigt, bei wieder anderen brauchen überhaupt keine Störungen der Fettresorption vorhanden zu sein. Die Angaben der Untersucher über die Höhe der Fettverluste mit dem Stuhl bei den verschiedenen Pankreaserkrankungen gehen daher weit auseinander. So beschreibt z. B. DEUCHER (ferner GLAESSNER und SIGEL) Fettverluste mit dem Stuhl über 80%. Auch GROSS hat 81% des zugeführten Fettes im Stuhl wiedergefunden. Derartige Zahlen, die auch von einer großen Anzahl anderer Autoren gefunden worden sind, stellen wohl die höchsten bei Pankreaserkrankungen überhaupt beobachteten Fettverluste mit dem Stuhl dar. Vergewenwärtigt man sich die geringen Fettverluste, die der Gesunde im Stuhl aufweist und die wir in einem früheren Kapitel beschrieben haben, so bekommt man ein wahres Bild von der Schwere der vorliegenden Störung. BRUGSCH fand bei Pankreaserkrankung 64% des zugeführten Fettes im Stuhl wieder, GROSS in anderen Fällen nur 26—30% und KEUTHE bei einer „Atrophia pancreatica e calculis“ sogar nur 9,8%. Diese erheblichen Differenzen in der Fettausnutzung bei verschiedenen Pankreaskranken sind sicher auf die bei diesen Kranken in ihren Dimensionen auch ganz verschiedenen anatomischen Läsionen des Pankreas zurückzuführen. Ist der größte Teil der Bauchspeicheldrüse zerstört, so wird auch die Resorptionsstörung größer sein als bei solchen Erkrankungen, bei denen nur ein relativ kleiner Teil des funktionierenden Gewebes ausgefallen ist. BRUGSCH hat früher geglaubt, diese Gradunterschiede der Resorptionsstörung differential-diagnostisch verwerten zu können, insofern man bei Tumoren, Abszeßbildungen, diffusen Pankreatitiden usw. schwerere Fettresorptionsstörungen finde als bei Funktionsstörungen des Pankreas etwa durch Steinbildungen. Richtig ist hieran, daß in der Regel Pankreassteine nicht so weitgehende Resorptionsstörungen verursachen als z. B. große Tumoren des Pankreas. Ein prinzipieller Unterschied ist jedoch abzulehnen, da für die Stärke der Resorptionsstörung lediglich das Ausmaß der vorliegenden Gewebszerstörung bestimmend ist. Bei Pankreassteinen ist die Gewebszerstörung zwar meist nur gering, verlegen aber solche Steine die Ausführungsgänge vollständig, so geht innerhalb kurzer Zeit die ganze Drüse zugrunde und schwerste Resorptionsstörungen sind die Folge. Denn für das Erhaltenbleiben von funktionstüchtigem Gewebe ist der freie Abfluß des Pankreassekretes eine unumstößliche Vorbedingung (HEIBERG). Andererseits gibt es gar nicht so selten auch große Carcinome des Pankreas, die kaum Resorptionsstörungen verursachen, weil sie die Ausführungsgänge nicht

verschließen und noch genügend Pankreasgewebe verschont lassen, während dagegen oft schon ein relativ kleines Carcinom, eine kleine Cyste oder ein kleiner Absceß durch Druckabschließung der Ausführungsgänge eine weitgehende Zerstörung der Drüse und damit schwerste Resorptionsstörungen zur Folge hat. Ferner können auch die Resorptionsverhältnisse, insbesondere bei chronischen entzündlichen Pankreaserkrankungen bei dem gleichen Falle sehr wechseln insofern, als zu Beginn der Erkrankung schwere Störungen der Fettresorption vorhanden waren, bei einer späteren Untersuchung dagegen fast normale Verhältnisse gefunden wurden, ein Vorkommnis, das auf Gewebsregeneration bzw. Neubildung von Ausführungsgängen zurückzuführen sein dürfte (GLAESSNER, SIGEL, KEUTHE).

Die großen Differenzen in der Stärke der Fettausscheidung mancher Pankreaserkrankungen erschweren demnach sehr, aus der Stärke der Fettausscheidung auf den Charakter der jeweils vorliegenden Pankreaserkrankung zu schließen. Es kommt als erschwerendes Moment weiter hinzu, daß noch eine große Anzahl anderer Erkrankungen, wie chronische Gastroenteritiden, tuberkulöse Veränderungen des Darmes, der Lymphdrüsen und des Bauchfells, selbst einfache Motilitätsstörungen des Darmes, ferner Lebercirrhosen und alle Stauungen im Bereiche der Pfortader, von den mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen ganz abgesehen, zum Teil sogar schwere Störungen der Fettresorption zur Folge haben können, ein Umstand, der früher oft zu wenig beachtet worden ist. Findet man bei auch sonst klinisch begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Pankreaserkrankung eine Störung der Fettresorption, so wird man auch dieses Symptom für die Diagnose mitverwerten können. Nur sei man sich immer darüber klar, daß eine Fettresorptionsstörung auch bei Fehlen eines Ikterus bei weitem nicht immer gleichbedeutend ist mit dem Vorliegen einer Pankreaserkrankung. Andererseits spricht auch das Fehlen einer Fettresorptionsstörung, das sei noch einmal betont, nicht gegen die Annahme einer Pankreaserkrankung.

Ganz ähnliche Fettresorptionsstörungen wie bei den Pankreaserkrankungen des Menschen finden sich auch nach Pankreasresektion und Exstirpation im Tierversuch. Während der pankreaslose Hund praktisch kein Fett mehr resorbiert, werden oft Resektionen von $\frac{2}{3}$ der gesamten Drüse ohne nennenswerte Störungen vertragen, wenn nur der restierende Teil genügend Ausführungsgänge besitzt (PRATT). So kann unter Umständen schon ein relativ kleines Stück funktionierendes Pankreasgewebes die Tätigkeit der ganzen Drüse weitgehend ersetzen (KATZ). Werden dagegen sämtliche Ausführungsgänge unterbunden, so geht die gesamte Drüse schnell zugrunde, und die danach auftretenden Fettresorptionsstörungen gleichen denen nach totaler Pankreasextirpation vollständig. Im Gegensatz hierzu glaubten LOMBROSO, ZUNTZ und MAYER, NIEMANN, FLECKSEDER u. a. im Anschluß an entsprechende Untersuchungen ABELMANNs zeigen zu können, daß die Bauchspeicheldrüse selbst dann noch auf die Resorption der Fette einwirke, wenn alle Ausführungsgänge unterbunden seien und kein Pankreassekret mehr in den Darm gelange, daß ferner bei pankreaslosen Tieren eine Verbesserung der Fettresorption eintrete, wenn man ein Stück des Pankreas unter die Haut einpflanzte. Man mußte nach diesen Untersuchungen glauben, daß das Pankreas nicht nur durch sein äußeres Sekret, sondern auch durch ein inneres Inkret auf die Fettresorption Einfluß habe. Die LOMBROSOSchen Versuche haben aber wegen ihrer methodischen Mängel

lebhaft Kritik anderer Autoren hervorgerufen und erfuhren durch Arbeiten wie von BURKHARDT, BRUGSCH, HESS, SINN, McCLURE und PRATT, LICHT und WAGNER eine vollständige Ablehnung. LOMBROSO war es nicht gelungen, das äußere Pankreassekret wirklich vom Darmkanal abzuleiten. Denn LOMBROSO fand nach vermeintlicher Unterbindung sämtlicher Ausführungsgänge später bei der Sektion immer noch unbeschädigtes acinöses Pankreasgewebe, was jedoch nicht vorstellbar ist, wenn wirklich keine Verbindung mehr mit dem Darm vorhanden gewesen wäre. Man kann sich das Erhaltenbleiben von normalem Pankreasgewebe in den LOMBROSOSCHEN Versuchen nur durch eine fehlerhafte Operationstechnik erklären, insofern nicht alle Ausführungsgänge unterbunden waren, oder, wie VISENTINI zeigte dadurch, daß eine Neubildung von Ausführungsgängen stattgefunden hatte. Gelingt die Ableitung des Pankreassekretes vom Darmkanal völlig, so wird fast kein Fett mehr resorbiert, auch dann nicht, wenn die Bauchspeicheldrüse im Organismus verbleibt. Zusammenfassend kann demnach gesagt werden, daß das Vorhandensein eines inneren, auf die Fettresorption wirkenden Inkretes des Pankreas durch die Untersuchungen von LOMBROSO, ZUNTZ und MAYER, FLECKSEDER und NIEMANN nicht erwiesen ist. Auch Insulin hat nach Untersuchungen von LICHT und WAGNER keinen Einfluß auf die Fettresorption. Auf die Arbeiten von GROSS über diese Fragen wird später eingegangen werden.

Neben den rein quantitativen Veränderungen des Fettgehaltes der Stühle bei Pankreasaffektionen muß hier auch die qualitative Zusammensetzung des im Stuhle vermehrt ausgeschiedenen Fettes besprochen werden. Denn es wäre theoretisch gut vorstellbar, daß bei Mangel oder Fehlen eines für die Fettspaltung so eminent wichtigen Sekretes wie des Pankreassaftes die Fettspaltung notleidet und deswegen im Stuhle vorwiegend ungespaltenes Neutralfett erschiene, und daß ferner wegen des Fehlens des sonst mit dem Pankreassaft in den Darm reichlich entleerten Alkalis, das im Stuhle vorhandene gespaltene Fett vorwiegend als freie Fettsäuren und nicht als Seifen ausgeschieden würde. Beiden Fragen ist in der Tat eine große Anzahl von Untersuchungen gewidmet worden. Auf S. 231 hatten wir besprochen, daß im Stuhl des Normalen der größte Teil des ausgeschiedenen Fettes gespalten ist, und daß sich hierbei das ungespaltene Fett zu dem gespaltenen durchschnittlich verhält wie 1 : 2 bis 1 : 3. MÜLLER, WEINTRAUT und KATZ fanden als erste, daß im Stuhl von Pankreaskranken sich dieses Verhältnis umkehren kann, daß also die größere Menge des Stuhlfettes als Neutralfett ausgeschieden wird. Ganz besonders in die Augen fallend ist dieser Unterschied bei den ganz schweren Resorptionsstörungen, den sog. Butterstühlen, bei denen der größte Teil des ganzen Stuhles aus Neutralfett besteht. Spätere Untersucher (DEUCHER, ALBU, KEUTHE, UMBER, BRUGSCH, EHRMANN und KRUSPE, TILESTON, GROSS u. a.) konnten für ihre Fälle die mangelhafte Aufspaltung des Stuhlfettes jedoch nicht bestätigen, insofern sie keine Unterschiede in der Zusammensetzung des Stuhlfettes gegenüber den Befunden bei anderen Störungen der Fettresorption feststellen konnten. Im Gegenteil war in einem Teil der Fälle die Fettspaltung sogar eine überraschend gute, obgleich gleichzeitig schwere Störungen der Fettresorption vorhanden waren. So wurden in dem einen Falle von GROSS 81% (416 g) des zugeführten Fettes mit dem Stuhle wieder ausgeschieden, das sich zusammensetzte aus 8,9% Neutralfett, 89,2% freien Fettsäuren und 2,0% Seifen. In dem Falle von

ALBU wurden 79% des Neutralfettes wieder ausgeschieden, das zu 8% aus Neutralfett, zu 50% aus freien Fettsäuren und zu 42% aus Seifen bestand. Findet man also bei einem Kranken, bei dem der Verdacht auf das Vorliegen einer Pankreasfunktionsstörung besteht, und bei dem Störungen der Fettresorption vorhanden sind, ausgiebige Spaltung des im Stuhl ausgeschiedenen Fettes, so darf dies nicht gegen die Annahme einer Pankreaserkrankung verwertet werden. Aber auch umgekehrt spricht die verminderte Spaltung des Stuhlfettes, also das Überwiegen des Neutralfettes im Stuhl, nicht mit Sicherheit für die Annahme einer Pankreaserkrankung. Denn auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen, die Störungen der Fettresorption aufweisen, kann das Neutralfett im Stuhl zeitweise erheblich überwiegen, meistens wohl deswegen, weil das Fett infolge der bei solchen Erkrankungen oft stark beschleunigten Dünndarmpassage der Einwirkung des Pankreassaftes entgeht, obgleich ein normal funktionierendes Pankreas vorliegt. Ferner hat LÉPINE darauf hingewiesen, daß unter Umständen auch schon beim Gesunden das Neutralfett 75% der gesamten Stuhlfettmenge betragen kann.

Ist also auch der diagnostische Wert der Trennung des im Stuhl vermehrt ausgeschiedenen Fettes in Neutralfett und gespaltenes Fett für die Feststellung einer Pankreaserkrankung nur gering, so ist die Tatsache jedoch sehr auffällig, daß trotz Fehlen des fettspaltenden Pankreassekretes der größte Teil des Stuhlfettes gespalten sein kann, und daß trotz dieser weitgehenden Spaltung so schwere Resorptionsstörungen bestehen können. Zur Klärung dieser anscheinend merkwürdigen Tatsache, sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Zuerst mußte einmal festgestellt werden, wodurch bei den Pankreasaaffektionen die Spaltung des Stuhlfettes erfolgt war. Daß etwa die Lipasen anderer Organe, wie die des Magens oder Darmes die Funktion des Pankreas übernommen hätten, erscheint ausgeschlossen, da, wie bereits mehrmals betont, die fettspaltende Fähigkeit des Magen- und Darmsaftes hierfür zu gering ist. Es muß vielmehr mit Sicherheit angenommen werden, daß die gute Spaltung des Stuhlfettes bei den Pankreaserkrankungen auf die fettspaltende Wirkung der Darmbakterien zurückzuführen ist. Trotzdem bleibt scheinbar ungeklärt, warum dann das gespaltene Fett nicht auch resorbiert wird. EHRMANN und KRUSPE haben angeführt, daß die Resorption nur deshalb so vermindert sei, „weil das Fett da, wo es resorbiert werden konnte, im Dünndarm nämlich, noch nicht gespalten war, sondern erst im Dickdarm gespalten wurde“. GROSS erkennt die Auffassung von EHRMANN und KRUSPE nicht an, „weil er sich an der Leiche eines an Pankreasschwund gestorbenen Menschen, der reichliche Mengen freier Fettsäuren ausschied, überzeugen konnte, daß das Fett des Dünndarminhaltes bereits in dem oberen Dünndarmabschnitt — sicherlich durch Bakterienwirkung — gespalten war“. Trotzdem bestanden bei diesem Fall schwere Resorptionsstörungen. GROSS nimmt infolgedessen an, daß die Bedeutung des Pankreas für die Fettresorption nicht allein darin bestehe, daß es durch sein äußeres Sekret bei der Fettspaltung mitwirke, sondern daß das Pankreas vor allem ein inneres Inkret besitze, was erst die Resorption des gespaltenen Fettes ermögliche. Um diese Auffassungen weiter zu stützen, hat GROSS den Magen- und Duodenalinhalt von Pankreaskranken nach einem Ölprobefrühstück ausgehebert und zusammen mit Neutralfett „für längere Zeit“ bei 38° in den Brutschrank gebracht. Dabei zeigte sich eine weitgehende Fettspaltung, die aber ausblieb, wenn durch

Toluolzusatz das Bakterienwachstum hintangehalten wurde. (Etwa vorhandene Pankreaslipasen werden durch Toluol in ihrer Wirkung nicht gestört.) Auch hieraus hat GROSS den Schluß gezogen, daß beim Pankreas-Achylischen das Fett schon im oberen Dünndarm durch Bakterien weitgehend gespalten würde, und daß die schweren Fettresorptionsstörungen nur dadurch zustande kämen, daß beim Pankreasschwund ein inneres Inkret fehle, das die Resorption des gespaltenen Fettes ermögliche. Demgegenüber muß aber betont werden, daß der Befund der weitgehenden Spaltung des Fettes im Dünndarminhalt der Leiche eines an Pankreasschwund Gestorbenen noch nicht besagt, daß bei diesem Patient auch schon *intra vitam* eine weitgehende Fettspaltung stattfand. Es ist im Gegenteil viel wahrscheinlicher, daß in dem GROSSschen Falle die Bakterienbesiedlung des Dünndarms und damit die weitgehende Spaltung des dort vorhandenen Fettes erst *post mortem* erfolgte, als dem Wachstum der Bakterien keine Schranken mehr gesetzt waren. Auch gegen die anderen Versuche von GROSS kann man einwenden, daß es schließlich ein Unterschied ist, ob man Neutralfett mit Magen- und Duodenalinhalt „für längere Zeit“ einer Bebrütung im Brutschrank unterwirft, oder ob das Fett beim Pankreaskranken im Dünndarm nur wenige Stunden der Einwirkung dort eventuell vorhandener Bakterien ausgesetzt wird. Durch die Untersuchungen von GROSS ist es unseres Erachtens somit noch nicht bewiesen, daß bei schweren Pankreasaffektionen das Fett schon im Dünndarm durch Bakterien weitgehend aufgespalten würde, und daß die schweren Resorptionsstörungen nur dadurch zustande kämen, daß beim Pankreasschwund ein inneres, auf die Fettresorption wirkendes Inkret fehle.

Um die Frage zu prüfen, ob beim Fehlen des Pankreas eine veränderte Bakterienflora die Spaltung des Neutralfettes im Dünndarm übernimmt, und ob man eventuell zu der Annahme eines auf die Resorption wirkenden inneren Inkretes berechtigt ist, haben NOTHMANN und WENDT am pankreaslosen Hund die Spaltungsverhältnisse des Fettes in den einzelnen Darmabschnitten untersucht. 6 Wochen oder länger nach der Pankreasexstirpation wurde den pankreaslosen Hunden 100 g Olivenöl durch die Schlundsonde verabreicht. 4, 5 oder 6 Stunden danach wurden die Tiere getötet und der Dünndarm- und Dickdarminhalt getrennt untersucht. Dabei fanden sich im Dünndarm noch große Mengen Neutralfett, in einem Falle noch 60 g. Das im Dünndarm und Dickdarm wiedergefundene Fett betrug zusammen etwa 90% des verabfolgten. Im Dünndarm fanden sich nur sehr geringe Mengen gespaltenen Fettes, die gefundene Fettsäuremenge schwankte zwischen 0,6—1,2 g. Es kann also gar keine Rede davon sein, daß beim Fehlen des Pankreas das Fett im Dünndarm durch Bakterien weitgehend aufgespalten, resp. durch Bakterien eventuell gespaltenes Fett nicht auch resorbiert würde. Im Dickdarminhalt unserer Versuchstiere waren dagegen 15% des wiedergefundene Fettes gespalten. Die Spaltung des im Dickdarm vorhandenen Fettes war noch stärker, wenn das zugeführte Fett zusammen mit der übrigen Nahrung gegeben wurde, weil hierdurch eine längere Verweildauer des Fettes im Darm gewährleistet wurde. Nach 11 Stunden waren 25% des Dickdarmfettes gespalten. An der Fettspaltung im Dünndarm änderte diese Versuchsanordnung bei Untersuchung 6 Stunden nach der Fettmahlzeit nichts. Des weiteren haben NOTHMANN und WENDT pankreaslosen Hunden reine Ölsäure verfüttert und dabei gefunden, daß der

pankreaslose Hund gespaltenes Fett ausgezeichnet resorbiert. Nach diesen Untersuchungsergebnissen ist man nicht berechtigt, zur Erklärung der schweren Fettresorptionsstörungen des apankreatischen Tieres das Fehlen eines inneren auf die Fettresorption wirkenden Inkretes des Pankreas anzunehmen. Die schweren Fettresorptionsstörungen des apankreatischen Tieres sind lediglich darauf zurückzuführen, daß das Fett infolge Fehlen des Pankreassaftes nicht gespalten wird, und ungespaltenes Fett in nennenswerter Menge nicht resorbiert werden kann. Die bei vielen schweren Pankreasaffektionen des Menschen vorhandene weitgehende Aufspaltung des stark vermehrt ausgeschiedenen Stuhlfettes ist dagegen sicherlich auf Bakterienwirkung zurückzuführen, sie findet aber, wie EHRMANN angenommen hat, und wie durch unsere Untersuchungen bestätigt wird, erst im Dickdarm statt.

GROSS hat ferner als Stütze seiner oben wiedergegebenen Auffassung, nach der die Resorption des gespaltenen Fettes eine Funktion der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse sein soll, folgende Versuche angegeben. Verfütterte GROSS seinen Pankreaskranken mit völliger Atrophie der Bauchspeicheldrüse 40 Tabletten = 10 g Pankreon täglich oder auch frische Drüsensubstanz, so trat keine Besserung der Fettresorption ein, während in einem von diesen Fällen die Stickstoffresorption deutlich verbessert wurde. Eine wesentliche Verbesserung der Stickstoffresorption trat ferner auf nach Verfütterung von Erepton (künstlich verdautes Fleisch). GROSS schließt daraus, daß für die Eiweißresorption lediglich das äußere Sekret des Pankreas notwendig sei, daß aber für die *Fettresorption* das äußere Sekret der Bauchspeicheldrüse nicht genüge, weil in den Pankreonversuchen trotz Spaltung des Fettes durch das Pankreon eine Besserung der Fettresorption nicht eingetreten war. Das Pankreas müsse somit außer dem äußeren Sekret vor allem noch ein inneres Inkret besitzen, das in gesunden Tagen die Aufnahme des gespaltenen Fettes durch den Darm bewirke und das beim Pankreasschwund ebenfalls verloren ginge. Das Ergebnis der Pankreonversuche von GROSS steht aber, soweit es die Fettresorption betrifft, im Widerspruch zu den Pankreonversuchen bei Pankreasschwund anderer Autoren (SALOMON, GLAESSNER, EHRMANN u. a.). Erst neuerdings konnte NOTHMANN an unserer Klinik auch am pankreaslosen Hunde die vorzügliche Wirkung des Pankrophorin auf die Fettresorption zeigen. Von den pankreaslosen Hunden wurden nur 4,3% des Nahrungsfettes resorbiert, nach 40 Tabletten Pankrophorin täglich aber stieg die Ausnutzung auf 77%. Nach solchen Ergebnissen kann man also auch die Pankreonversuche von GROSS nicht mehr als beweisend dafür ansehen, daß die Resorption des gespaltenen Fettes auf die Wirkung eines inneren Inkretes des Pankreas zurückzuführen sei. Das Pankreas hat somit lediglich durch sein äußeres fettspaltendes Sekret Einfluß auf die Fettresorption. Ein auf die Fettresorption wirkendes inneres Inkret besitzt das Pankreas nicht.

Als weitere Besonderheit der Fettstühle Pankreaskranker wird eine prozentual verminderte Ausscheidung von Seifen angegeben (DEUCHER, ZOJA, EHRMANN, CARO und WÖRNER, BRUGSCH, ZUCCOLA, GROSS, WILLANEN)¹. Die verminderte Seifenausscheidung sollte dadurch zustande kommen, daß infolge Verminderung oder Abschluß des an Alkali reichen Pankreassaftes vom

¹ Zit. nach HEIBERG.

Darm nicht genügend Alkali zur Verfügung stände, um aus den bei der Fettspaltung entstehenden Fettsäuren Seifen zu bilden. Von anderen Autoren aber wurde ein sehr wechselnder Seifengehalt des Stuhlfettes bei Pankreaserkrankungen gefunden, so daß es hiernach sehr zweifelhaft erscheint, aus einer prozentual verminderten Seifenausscheidung auf das Vorliegen einer Pankreaserkrankung schließen zu können (MÜLLER, GLAESSNER, GROSS). Die Menge der gebildeten Seifen des Stuhles ist im Gegenteil, wie GROSS sagt „einzig und allein von der größeren oder geringeren Menge zufällig im Darmkanal vorhandenen freien Alkalis abhängig.“ Auch nach HOESSLIN und KASHIWADO wird die absolute oder relative Menge der Seifen im Stuhl durch das Verhalten des Pankreassaftes nicht beeinflusst. Der quantitativen Bestimmung der Seifen im Stuhl kommt somit eine diagnostische Bedeutung nicht zu, wie überhaupt die Differenzierung des Kotfettes in Neutralfett, Fettsäuren und Seifen nur einen sehr geringen diagnostischen Wert hat (GLAESSNER).

Ferner kommt bei Pankreaserkrankungen, wie DEUCHER zuerst nachgewiesen hat, eine vermehrte Lecithinausscheidung mit dem Stuhl vor. SALOMON konnte diese Untersuchungen bestätigen und fand bei Pankreaserkrankungen 0,4—1,2 g ätherlösliche Phosphorsäure pro die, bei Diarrhöen 0,1 g, bei Gallengangverschluss 0,1—0,4 g. EHRMANN fand 3,0 und 3,6 g Lecithin bei zwei Pankreaskranken, während die Kontrollperson nur 1 g Lecithin oder weniger mit dem Stuhle ausschied. Außerdem fand EHRMANN aber auch in einem Fall von Gallenabschluß sogar eine Tagesausscheidung von 7 g Lecithin. Somit ist also die Lecithinausscheidung bei gleichzeitiger Behinderung des Gallenabflusses diagnostisch für eine Pankreaserkrankung nicht zu verwerten.

2. Die Resorptionsstörungen der Fette infolge Mangel an Galle im Darm.

Der größte Teil der normalerweise durch die Spaltung der Pankreaslipase aus dem Neutralfett entstehenden Fettsäuren wird mit Hilfe der Gallensäuren in Lösung gehalten und als Gallensäuren-Fettsäuren Additionsverbindungen resorbiert. Bei Abschluß der Galle vom Darm wird es infolge Fehlens der Fettsäuren lösenden Eigenschaften der Gallensäuren, infolge Fehlens der günstigen Einwirkung der Gallensäuren auf die Emulsionsbildung und der durch die Gallensäuren bedingten Steigerung der fettspaltenden Kräfte des Pankreassaftes zu schweren Fettresorptionsstörungen kommen müssen, wobei der Ausfall der fettsäurenlösenden Eigenschaften der Galle am schwersten in die Waagschale fällt.

Ein vollständiger Abschluß der Galle vom Darm kann außer durch angeborene Atresie der Gallengänge hervorgerufen werden durch Verschuß des Ductus choledochus, durch Steine oder Tumoren und durch Erkrankungen des die Galle sezernierenden Leberparenchyms selbst, z. B. einen katarrhalischen Ikterus. Bei der größeren Zahl derartiger Fälle ist der Abschluß der Galle vom Darm jedoch kein vollständiger, so daß immer noch etwas Galle in den Darm gelangen kann. Jeder Kliniker aber kennt die Fälle von schwerem Ikterus, bei denen der Nachweis von Gallenfarbstoffen in dem lehmfarbigen Stuhl nicht mehr gelingt, bei denen also ein völliges Fehlen von Galle im Darm vorzuliegen scheint. Naturgemäß sind die Störungen der Fettresorption am stärksten bei den Kranken mit komplettem Abschluß der Galle.

Der erste, der exakte Fettbilanzen bei Ikterischen anstellte, war FRIEDRICH MÜLLER. MÜLLER fand bei solchen Kranken Fettverluste mit dem Stuhl zwischen 31,5 und 78,5% des Nahrungsfettes, bei komplettem Ikterus zwischen 55,2 bis 78,8%. Derartige hohe Zahlen, wie sie MÜLLER gefunden hatte, sind von späteren Untersuchern nicht gefunden worden (SCHMIDT, STRASBURGER, ALBU, BRUGSCH u. a.). So fand BRUGSCH im Durchschnitt nur rund 45% des Nahrungsfettes bei komplettem Ikterus im Stuhle wieder. BRUGSCH führte diesen Unterschied zwischen seinen eigenen Zahlen und denen MÜLLERS darauf zurück, daß die Fälle MÜLLERS meist durch andere Erkrankungen wie Carcinome des Magens und der Leber, Lebercirrhosen usw. kompliziert waren, also keine reinen Fälle von Gallenabschluß darstellten. Fettresorptionsstörungen mit einem Fettverlust im Stuhl über 45% des Nahrungsfettes sah BRUGSCH bei Ikterischen nur, wenn gleichzeitig Erkrankungen des Pankreas vorlagen. BRUGSCH nahm deswegen früher bei Ikterischen, die über 60% des eingeführten Fettes im Stuhl wieder ausschieden, mit großer Wahrscheinlichkeit eine Beteiligung des Pankreas an, während umgekehrt ein Fettverlust von unter 60% meist eine gleichzeitige Pankreaserkrankung ausschließen sollte. Auch HORSTERS hat neuerdings den gleichen Standpunkt wieder vertreten, obgleich BRUGSCH schon früher seine oben angegebenen Definitionen insofern etwas abgeändert hatte, als er an Hand von neueren Fällen zu dem Urteil kam, daß man auch beim Ikterus aus Fettresorptionsstörungen, die den Wert von 60% Fettverlust im Stuhl nicht übersteigen, durchaus nicht ohne weiteres den Schluß ziehen kann, daß nun keine Pankreaserkrankung vorliegen könne, daß ferner bei Ikterus ein Fettverlust von mehr als 60% auch mitunter zustande kommen kann, wenn keine Erkrankung des Pankreas vorliegt, sondern nur gleichzeitig schwere (meist maligne) Prozesse der Leber, des Dünndarms usw. vorhanden sind. BRUGSCH folgert daraus, daß die Stärke der Fettresorptionsstörungen beim Abschluß der Galle vom Darm kein sicheres diagnostisches Maß für das Bestehen oder Fehlen einer gleichzeitigen Pankreaserkrankung ist. Auf Grund eigener Erfahrungen glaube ich, daß die letztere Auffassung von BRUGSCH die Verhältnisse richtig trifft. Zu dem gleichen Resultat kam übrigens neuerdings auch SMOTROV auf Grund von Versuchen an Hunden mit Gallengangsunterbindungen und Pankreasextirpationen.

Wir haben also gesehen, daß trotz anscheinend völligen Abschlusses der Galle vom Darm noch recht beträchtliche Fettmengen resorbiert werden können. Legt man die mittleren Zahlen von BRUGSCH zugrunde, so werden nach seinen Untersuchungen am Menschen immer noch gut 50% des Nahrungsfettes vom Darm aufgenommen. Bei der großen Bedeutung, die die Gallensäuren nach den neueren Untersuchungen für die Lösung und Resorption der Fettsäuren haben, erscheint die Resorption eines derartig großen Prozentsatzes des Nahrungsfettes trotz völligen Abschlusses der Galle vom Darm doch sehr erstaunlich, so daß man sich die Frage vorlegen muß, wie unter diesen Bedingungen die Resorption einer so großen Fettmenge zu erklären ist. Zuerst ist einmal zu prüfen, ob bei den nach den Angaben der Literatur untersuchten Fällen von Ikterus wirklich ein kompletter Abschluß der Galle vom Darm vorgelegen hat. Die Diagnose des kompletten Gallenabschlusses vom Darm wird für gewöhnlich durch den negativen Nachweis von Gallenfarbstoffen im Stuhl, die negative Sublimatprobe, gestellt, und die wichtige Untersuchung des Duodenalsaftes wird dabei

meist vernachlässigt. Auch bei den in der Literatur angegebenen Fettbilanzversuchen bei anscheinend komplettem Gallengangverschluss habe ich einen Hinweis auf die Beschaffenheit des Duodenalsaftes meistens vermißt. Das Fehlen von Gallenfarbstoffen im Stuhl besagt aber noch nicht, daß in diesen Fällen nun wirklich keine Galle in den Darm gelangte. Denn letztere könnte vor dem Erscheinen im Stuhl längst wieder zurückresorbiert sein, so daß die Sublimatprobe im Stuhl negativ ausfällt, obgleich in den oberen Dünndarmabschnitten Galle vorhanden war. Ich habe mich hiervon wiederholt an Ikteruskranken überzeugen können, bei denen zwar die Sublimatprobe im Stuhl negativ ausfiel, die Duodenalsondierung aber einen deutlich gefärbten und reichlich Gallensäuren enthaltenden Duodenalsaft zutage förderte. Es ist verständlich, daß bei diesen Fällen die Fettresorption nicht in dem Maße darniederliegt, wie man es nach unseren theoretischen Vorstellungen beim völligen Gallenabschluß erwarten sollte. Bei Kranken mit einwandfreiem, autoptisch oder operativ bestätigtem, komplettem Gallengangverschluss, bei denen, bei negativer Sublimatprobe im Stuhl, nur wenige Tropfen eines fadenziehenden völlig gallenfarbstofffreien Sekretes bei der Duodenalsondierung gewonnen werden konnten,

Tabelle 2. Fettresorptionsstörungen bei komplettem Gallenabschluß vom Darm.

Name	Diagnose		Zufuhr g	Aus- scheidung im Stuhl in g	Aus- scheidung in % der Zufuhr
K.	Choledochus-Stein	Vorperiode . . .	Fettfreie Kost	5,04	—
		Belastungsperiode	100	78,66	78,66
		Von der Ölzulage wurden also wieder ausgeschieden 73,62 g			
G.	Gallenblasen-Ca	Vorperiode . . .	Fettfreie Kost	2,76	—
		Belastungsperiode	100	73,01	73,01
		Von der Ölzulage wurden also wieder ausgeschieden 70,25 g			

habe ich dagegen weit stärkere Störungen der Fettresorption bis zu 73% des eingeführten Fettes gesehen, auch ohne daß bei diesen Kranken andere Komplikationen wie Lebercirrhosen, Carcinome des Magens und der Leber usw. vorlagen (Tab. 2). Ein sehr günstiges Material für die Feststellung des Resorptionsverlustes des Fettes auf Grund völligen Fehlens von Galle im Darm sind ferner die Fälle von angeborenem Gallengangverschluss bzw. mit völligem Fehlen von extrahepatischen Gallengängen, bei denen man bei der späteren Sektion mit absoluter Sicherheit aussagen kann, daß bei ihnen während des Lebens noch niemals Galle durch die Gallengänge in den Darm gelangt ist. Fettbilanzversuche bei derartigen Fällen, es handelte sich natürlich immer um Kinder unter einem Lebensjahr, sind nach der pädiatrischen Literatur mehrfach ausgeführt worden. Bis auf wenige Ausnahmen erreichen hier die Zahlen für die Fettverluste mit dem Stuhl auch sehr beträchtliche Ausmaße. So wird über Fettverluste von 60—85%, in einem Fall sogar bis 100% berichtet (NIEMANN, KOPLIK und CROHN, FREISE, PAUL u. a.). Aber auch hier schwankt selbst bei dem gleichen Fall

die Größe des Fettverlustes manchmal stark. Worauf diese Schwankungen zurückzuführen sind, ist schwer zu entscheiden. Es sei daran erinnert, daß WICHERT, POSPELOFF und JAKOWLEWA auch bei völligem Abschluß der Galle vom Darm selbst in den Faeces geringe Gallensäuremengen gefunden haben (s. weiter unten). Ferner muß man daran denken, daß die Fettsäuren nicht nur als Gallensäurenadditionsverbindungen resorbiert werden, sondern daß ein Teil sich wahrscheinlich auch im Darminhalt selbst lösen kann. Ein für die Lösung der Fettsäuren zufällig günstiges Milieu könnte somit vielleicht die Schwankungen der Resorptionsgröße und die vorübergehend relativ gute Resorption des Fettes erklären.

Im Tierversuch fanden C. VOIT und RÖHMANN an Gallenfistelhunden Fettverluste mit den Faeces von 50—60%. SMOTROV fand dagegen neuerdings nach Gallengangsunterbindung so schwere Resorptionsstörungen, daß fast gar kein Fett resorbiert wurde. Demnach schwanken also auch beim Hunde die Fettverluste bei anscheinend völligem Abschluß der Galle vom Darm zwischen einzelnen Untersuchungen sehr erheblich. Wir müssen uns also auch hier die gleiche Frage vorlegen, wie bei den Bilanzversuchen am ikterischen Menschen, nämlich, wie man sich trotz völligen Abschlusses der Galle vom Darm die in einigen Untersuchungen relativ gute Fettresorption zu erklären hat. Man muß daran denken, daß Fettsäuren zum Teil auch ohne Hilfe der Gallensäuren resorbiert werden könnten. Ferner mußte untersucht werden, ob die Dünndarmschleimhaut selbst befähigt ist, Gallensäuren in das Darmlumen auszuschleiden. Bilirubin kann die Darmschleimhaut jedenfalls ausscheiden, denn GERHARDT konnte, auch beim kompletten Abschluß der Galle vom Darm, Urobilin im Harn nachweisen und hat dies mit einer direkten Ausscheidung von Bilirubin durch die Darmschleimhaut in den Darm erklärt. Dementsprechend könnte man sich vorstellen, daß die Darmschleimhaut auch Gallensäuren in den Darm ausscheidet. So fanden WICHERT, POSPELOFF und JAKOWLEWA, wie bereits erwähnt, auch bei völligem Abschluß der Galle vom Darm in den Faeces geringe Mengen von Gallensäuren. Um diese Frage zu prüfen, habe ich folgende Untersuchungen angestellt. Bei Hunden wurde der Ductus choledochus doppelt unterbunden und durchschnitten. Nachdem ein kompletter Ikterus mit negativem Befund von Gallenfarbstoff in den Faeces eingetreten war, wurden die Tiere, nachdem sie vorher 2 Tage gehungert hatten, getötet, der Dünndarm abgebunden und herausgenommen. Dabei wurde genau darauf geachtet, daß wirklich keine Gallengangsverbindung mehr zwischen Darm und Leber bestanden hatte. Dann wurden der Dünndarminhalt und die äußersten, mit einem stumpfen Löffel abgekratzten Epithelschichten der Dünndarmschleimhaut (dies ist wichtig, da die Gallensäuren meist fest an das Epithel adsorbiert werden) auf Gallensäuren untersucht. Hierbei fanden sich Gallensäuren noch am 8. Tage nach der Choledochus-Unterbindung in sehr deutlich nachweisbarer Menge (PETTENKOFERSche Reaktion¹). Ob nun diese Gallensäuren von der Darmschleimhaut selbst direkt aus dem Blute in den Darm ausgeschieden worden sind oder ob die gefundenen Gallensäuremengen noch aus der Zeit vor der Gallengangsunterbindung stammen, läßt sich kaum entscheiden. Jedenfalls war es trotz Unterbindung und Durchtrennung aller Gallengangsverbindungen zwischen

¹ Ausgeführt mit Phosphorsäure statt Schwefelsäure.

Leber und Darm in keinem Falle gelungen, den Dünndarm wirklich gallensäurefrei zu bekommen. Solange aber Gallensäuren im Darm vorhanden sind, können auch Fettsäuren resorbiert werden und, wie wir bei der Besprechung der Vorgänge bei der Fettresorption gesehen haben, genügen schon unter normalen Verhältnissen relativ kleine Gallensäuremengen, um sehr große Fettsäurequantitäten zur Resorption zu bringen. Somit scheint es mir, daß die in unseren Hundeversuchen trotz völligem Abschluß der Galle vom Darm im Darm gefundenen Gallensäuren, die von manchen Autoren im Tierversuch gefundene relativ günstige Fettresorption trotz Vorliegen eines kompletten Gallenabschlusses erklären könnten.

Bei völligem Abschluß der Galle vom Darm ist ferner eine vermehrte Lecithinausscheidung mit dem Stuhl beobachtet worden. EHRMANN fand in einem solchen Falle eine Tagesausscheidung von 7 g Lecithin, während Gesunde nur bis zu 1 g mit dem Stuhl verloren. EHRMANN glaubte aus diesen Befunden folgern zu können, daß Lecithin auch normalerweise nicht aufgespalten, sondern als solches in Galle gelöst resorbiert würde. Ob diese Auffassung jedoch ganz allgemein für das Lecithin richtig ist, erscheint sehr fraglich (s. Kapitel Lecithinresorption).

3. Fettresorptionsstörungen infolge Störung der Darmfunktionen.

Wir wenden uns jetzt einer Gruppe von Erkrankungen zu, bei denen ebenfalls zum Teil sehr erhebliche Störungen der Fettresorption vorhanden sein können, bei denen aber diese Fettresorptionsstörungen, im Gegensatz zu dem bisher Besprochenen, nicht auf das Fehlen und den Mangel eines normalerweise in den Darm gelangenden und für die Resorption im weitesten Sinne erforderlichen Sekretes zurückzuführen sind, sondern bei denen die Ursache für die Resorptionsstörung der Fette in Störungen der Darmtätigkeit selbst liegt. Störungen der Darmtätigkeit können einmal durch krankhafte Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut oder Erkrankungen und Zirkulationsstörungen in den abführenden Pfortader- und Lymphwegen bedingt sein, ein andermal können sie dadurch zustande kommen, daß lediglich infolge Störung der nervösen Regulation der Darmperistaltik eine starke Beschleunigung der Passage der Ingesta durch den Darm stattfindet. Störungen der nervösen Regulation der Darmperistaltik im Sinne einer Steigerung finden sich besonders häufig bei der BASEDOWSchen Krankheit.

a) Fettresorptionsstörungen bei der BASEDOWSchen Krankheit.

Bei der BASEDOWSchen Krankheit sind Durchfälle ein häufiges Symptom, sie können bisweilen erhebliche Grade annehmen, so daß die Kranken bis zu 30 Entleerungen am Tage absetzen. In ihrer Intensität sind die Durchfälle auch bei dem gleichen Patienten meist sehr wechselnd, oft werden sie stärker oder treten sogar erst auf im Anschluß an besondere Gemütsbewegungen.

Die Durchfälle der BASEDOWSchen Krankheit sind Folge einer abnorm gesteigerten Dünndarmperistaltik, die von vielen Autoren durch eine Steigerung des Vagustonus erklärt wird, sicherlich jedenfalls mit durch die Hyperthyreose bedingten Gleichgewichtsstörungen im autonomen Nervensystem zusammenhängt. Auch eine Steigerung der Sekretion in den Darm wird man dabei

annehmen dürfen. Die gesteigerte Dünndarmperistaltik läßt sich oft vor dem Röntgenschirm durch eine gegenüber der Norm verkürzte Verweildauer des Röntgenbreies im Dünndarm nachweisen, auch kommt sie ja schon darin zum Ausdruck, daß die Kranken morgens genossene Nahrungsmittel (zur Kenntlichmachung mit Carmin gefärbt) oft bereits am Mittag des gleichen Tages mit dem Stuhl absetzen. Ziehen sich die Durchfälle über lange Zeit hin, so können sich sekundär infolge der fortwährenden Verschleppung nicht genügend aufgeschlossener Nahrungsmittel in tiefere Darmabschnitte Gärungsprozesse entwickeln, und dadurch schließlich katarrhalische Veränderungen der Darmwände entstehen. Auch die bei den Basedowikern häufig vorhandene übermäßige Aufnahme von Nahrung dürfte der Entstehung solcher Prozesse Vorschub leisten.

Sehr deutlich kommt der Einfluß des Schilddrüsenhormones auf die Motilität des Darmes auch darin zum Ausdruck, daß es im Tierversuch gelingt, durch Injektion und Verfütterung von Schilddrüsenextrakt sehr rasch Durchfälle zu erzeugen. Auch beim Menschen treten oft schon nach Verfütterung weniger Schilddrüsen-tabletten dünne Stühle auf. Bei über lange Zeit fortgesetzter Verabfolgung von Thyroxin sind auch echte enteritische Prozesse mit Hämorrhagien in die Darmschleimhaut im Tierversuch erzeugt worden.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß bei einer starken Beschleunigung der Dünndarmpassage, besonders wenn sie Durchfälle zur Folge hat, selbst dann Störungen der Resorption der Nahrungsstoffe auftreten können, wenn alle in den Darm gelangenden, für die Aufspaltung und Resorption der Nahrung notwendigen Sekrete in normalem Ausmaße vorhanden sind und auch das resorbierende Epithel der Darmschleimhaut selbst und die abführenden Blut- und Lymphwege intakt sind. Die Resorptionsstörungen können unter solchen Bedingungen einmal dadurch zustande kommen, daß den Verdauungssäften nicht genügend Zeit gelassen wird, ihre Tätigkeit in normalem Umfange zu entfalten und somit ein Teil der Nahrung der Aufarbeitung entgeht, andererseits dadurch, daß die Darmschleimhaut die entstandenen und an sich resorptionsfähigen Spaltungsprodukte nicht schnell genug resorbieren kann, weil die Verweildauer derselben im Darm hierfür zu kurz ist. Wie auch sonst immer, so werden auch hierbei die Störungen der Resorption der Fette stärkere Grade erreichen als die der Eiweißstoffe oder gar der Kohlehydrate.

Um zu untersuchen, ob auch bei den Basedowkranken, insbesondere bei denen, die Durchfälle aufweisen, Resorptionsstörungen des Fettes vorliegen, haben wir bei den Basedowfällen, die wir im letzten Jahre in der Klinik hatten, Fettbilanzversuche angestellt. Dabei haben wir bei den Kranken, die an Durchfällen litten, immer Störungen der Fettresorption gefunden, die Fettverluste mit dem Stuhl bis zu 50% einer Ölzulage von 100 g erreichten. Diese Fettverluste waren dabei niemals so hochgradig, daß sich die Fettresorptionsstörung schon in makroskopisch erkennbaren typischen Fettstühlen dokumentierte. Erst die Analyse deckte die Störung auf. Bei einigen dieser Kranken fanden sich außer der Fettresorptionsstörung starke, mit reichlichen Gasblasen durchsetzte Gärungsstühle, so daß das Vorliegen enteritischer Prozesse angenommen werden kann. Übergänge in Fäulnis haben wir nicht beobachtet. Bei den Fällen, die keine Störungen des Stuhlganges aufwiesen, fanden sich dagegen entweder keine Störungen der Fettresorption oder nur sehr minimale Verluste von 10 bis 15% der Ölzulage.

Wir sind geneigt, die Fettresorptionsstörungen unserer Basedowfälle mit den bei diesen Kranken vorhandenen Steigerungen der Dünndarmperistaltik zu erklären. In einigen Fällen dürften auch sekundär, infolge der Passagebeschleunigung der Ingesta durch den Darm, sich entwickelnde enteritische Prozesse eine Rolle mitspielen. Anhaltspunkte für Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas waren in unseren Fällen nicht zu finden. BALINT und MOLNAR sahen bei ihren Kranken sogar eine gesteigerte Pankreassekretion und konnten in den wäßrigen Entleerungen abnorm viel Diastase und Trypsin nachweisen. Unsere Kranken zeigten normale Fermentmengen im Duodenalsaft bzw. in den Faeces, ferner normale Diastasewerte in Blut und Harn. Für die Annahme einer Störung der Gallenabsonderung lag ebenfalls keine Veranlassung vor. Glykosurien waren bei unseren Fällen nicht vorhanden.

Demgegenüber hat FALTA früher über mehrere Fälle von BASEDOWScher Krankheit berichtet, die schwere Störungen der Fettresorption aufwiesen und typische, voluminöse Fettstühle absetzten. Nur bei einem dieser Fälle bestanden gleichzeitig auch Diarrhöen, alle übrigen haben zur Zeit der Untersuchung und auch früher niemals Durchfälle gehabt. FALTA hebt ausdrücklich hervor, daß die Fettresorptionsstörungen dieser Fälle scharf zu trennen seien von den beim Basedow häufig beschriebenen profusen Diarrhöen und daß die schweren Fettstühle dieser Kranken nicht als Folge einer gesteigerten Dünndarmperistaltik erklärt werden könnten. Da FALTA Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas bei diesen Fällen glaubte ausschließen zu können, nahm er in Anlehnung an die Untersuchungen von LOMBROSO u. a. zur Erklärung der schweren Fettstühle seiner Kranken thyreogen bedingte Störungen der angeblich auf die Fettresorption wirkenden inneren Sekretion des Pankreas an, zumal diese Kranken auch andere thyreogen bedingte Störungen der inneren Sekretion des Pankreas, nämlich alimentäre Glykosurien, aufwiesen. Da aber nach späteren Arbeiten, wie denen von HESS, SINN, BRUGSCH, BURKHARDT und nach den neueren Arbeiten von LICHT und WAGNER und NOTHMANN und WENDT, ein auf die Fettresorption wirkendes inneres Inkret dem Pankreas nicht zuzuschreiben ist, haben auch die von FALTA geäußerten Erklärungsmöglichkeiten für die Fettstühle seiner Basedowfälle an Boden verloren. Worauf die von FALTA beobachteten Fettstühle seiner Basedowfälle zurückzuführen sind, ist bisher unentschieden. Doch dürfte es, wie BRUGSCH, BITTORF u. a. hervorgehoben haben, für die FALTAschen Fälle nicht sicher stehen, daß bei ihnen nicht doch Störungen der äußeren Pankreassekretion vorgelegen haben, da die von FALTA angegebenen Kriterien für die Annahme einer normalen äußeren Sekretion des Pankreas in seinen Fällen (gute Spaltung des Stuhlfettes, Versagen des Pankreons), zu einer solchen Annahme nicht ohne weiteres berechtigen. AD. SCHMIDT hat auch neuerdings wieder die Frage aufgeworfen, ob die Fettstühle der Basedowiker wirklich ganz unabhängig von den Diarrhöen dieser Kranken seien und scheint der Auffassung zuzuneigen, daß ihnen vielleicht doch noch sekundäre Reizungen der Darmwände zugrunde liegen, während die primäre Schädigung der Fettverdauung (Hypermotilität des Dünndarms) sich bereits gebessert hat. BITTORF hat einen weiteren Fall von BASEDOWScher Krankheit mit Herzinsuffizienz und diffuser Nierenerkrankung mitgeteilt, der ebenfalls typische Fettstühle aufwies. Die Ursache der Fettstühle war in diesem Fall eine Insuffizienz der äußeren Pankreassekretion (Fehlen des

Trypsins im Stuhl, massenhafte zusammenhängende Muskelfasern). Einen ähnlichen Fall beschrieben SALOMON und ALMAGIA. Des weiteren hat CHVOSTEK auf einen Fall von Basedowkrankung mit Fettstühlen hingewiesen, bei dem nach Verabreichung von Pankreon nicht nur die Fettstühle, sondern auch die Basedowsymptome verschwanden. Auch COHN und PEISER haben Fälle von Pankreatitis mitgeteilt, in deren Verlauf es zum Auftreten von Basedowsymptomen kam. Ferner hat HOSHIMOTO über Abnahme des Diastasegehaltes des Pankreas um 40—92% bei mit Schilddrüse gefütterten Ratten berichtet. Ob zwischen Schilddrüse und Pankreas wirklich derartige Wechselbeziehungen bestehen, wie aus den angeführten Befunden hervorzugehen scheint, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Jedenfalls scheint das Zusammenreffen derartiger Erscheinungen sehr selten zu sein.

Ebensowenig geklärt wie die Ursache der Fettstühle mancher seltener Fälle von Basedow ist die Ursache der beim Morbus Addison vereinzelt beobachteten, sehr fettreichen Stühle. Auch beim Morbus Addison können unstillbare Diarrhöen auftreten. H. ZONDEK ist geneigt, auch die Fettstühle der Addisonkranken mit einer Funktionsstörung des Pankreas in Zusammenhang zu bringen, da bei seinem Fall das tryptische Ferment im Stuhl nur schwach vorhanden war.

Es sei ferner darauf hingewiesen, daß wiederholt Fälle von pluriglandulärer Insuffizienz mit Steatorrhöen beschrieben worden sind. Der Zusammenhang scheint hier jedoch so zu liegen, daß bei diesen Fällen die Symptome einer pluriglandulären Insuffizienz (Abmagerung, starke Diurese, erniedrigter Grundumsatz, Hypocalcämie, Knochenveränderungen, Tetanie, Glykosurie) nicht Ursache sondern Folge einer Steatorrhö auf verschiedener Grundlage (Pankreasatrophie, Sprue usw.) zu sein scheinen (HOLST).

b) Fettresorptionsstörungen bei organischen Erkrankungen des Darmkanals.

Wir kommen jetzt zu den Störungen der Fettresorption, denen organische Veränderungen des Darmkanals zugrunde liegen. Hier wäre zunächst die große Zahl der

akuten und chronischen Entzündungen der Darmschleimhaut

zu nennen. Der Darm antwortet auf die verschiedensten Erkrankungen seiner Innenwände meist mit einer Beschleunigung der Peristaltik, so daß in der Regel sogar Durchfälle auftreten. Es ist deswegen nicht verwunderlich, daß die entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut, die alle mit Beschleunigung der Dünndarmpassage und mit Durchfällen einhergehen, auch Störungen der Fettresorption aufweisen. Das gilt sowohl für die große Gruppe der unspezifischen akuten Darmkatarrhe als auch der spezifischen, so die Cholera, die Ruhr, den Typhus und die Darmtuberkulose (v. HOESSLIN). Darüber hinaus besitzen diese Störungen der Fettresorption ein besonderes Interesse nicht und sollen deswegen auch nicht gesondert besprochen werden. Näher wollen wir dagegen eingehen auf die Störungen der Fettresorption bei dem Krankheitsbild der intestinalen Gärungsdyspepsie und der chronischen Gastroenteritis, weil die Ansichten der Autoren über die Beziehungen dieser beiden Krankheiten zueinander und über die Ursachen der Gärungsdyspepsie teilweise noch auseinandergehen, weil ferner die chronische Gastroenteritis, wenn sie schwerere Störungen der Fettresorption aufweist, diagnostische Schwierigkeiten gegenüber

Erkrankungen des Pankreas machen kann (SALOMON) und zuletzt weil wir auf die Auseinandersetzungen hierüber und auf die genauen klinischen Daten dieser Fälle bei der Besprechung der Fettresorptionsstörungen bei der Lebercirrhose zurückgreifen müssen.

GUTZEIT und WENDT haben bei einer Reihe von Kranken mit schweren dyspeptischen Störungen Fettbilanzversuche angestellt und haben dabei Fettresorptionsstörungen mit einer Ausscheidung im Stuhl von 15—40% einer Zulage von 100 g Olivenöl gefunden (s. Tab. 6). Bei einem Teil der von uns untersuchten Fälle bestanden die charakteristischen Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals, wie Neigung zu Durchfällen, Völlegefühl, aufgetriebener Bauch, Kollern in den Därmen, reichlicher Abgang übelriechender Gase, Gewichtsabnahme, Schwächegefühl erst relativ kurze Zeit, etwa 1—2 Jahre, bei einem anderen Teil der Fälle reichte die Erkrankung bereits viele Jahre zurück, bei 3 Fällen sogar über 10 Jahre. Bei einigen wenigen Kranken fand sich im Stuhl neben dem Befund von reichlichen Fettsäurenadeln lediglich eine starke Gärung, bei den meisten aber schlug die der Gärung entsprechende saure Reaktion der Stühle zeitweise in alkalische Reaktion um, die Stühle fingen an stark faulig zu riechen und zeigten so den Charakter von Fäulnisstühlen. Bei einigen wenigen Fällen bestand gewohnheitsmäßiger Alkoholabusus, bei der Mehrzahl aber spielte der Alkohol anamnestisch keine Rolle.

Wollen wir uns die schweren Fettresorptionsstörungen dieser Fälle erklären, so müssen wir vorerst einmal der Ätiologie der Dyspepsien auf den Grund gehen.

Als Ursache der verschiedenen Formen der Dyspepsien, der Gärungs- und der Fäulnisdyspepsie, sind bisher von den meisten Autoren Störungen der Sekretion, also der Störungen der Fermentproduktion angesehen worden, ohne daß dabei pathologisch-anatomische faßbare Veränderungen am Darm und seinen Drüsen vorhanden zu sein brauchten. Anhänger dieser rein funktionellen Genese der Dyspepsien waren vor allem SCHMIDT und STRASBURGER, die die Gärungsdyspepsie auf ungenügende Diastaseabsonderung oder auch nur ungenügende Diastasewirkung im Darm zurückführten. SCHMIDT sah später das Wesen der Gärungsdyspepsie in einer konstitutionellen Schwäche der Celluloseverdauung, hielt also auch hiermit an der rein funktionellen Natur der Erkrankung fest. Gegen die SCHMIDTSche Auffassung ist geltend gemacht worden, daß es ein besonderes, die Cellulose verdauendes Ferment im Darmkanal nicht gibt. Nur C. v. NOORDEN trat relativ früh für die Anschauung ein, daß es sich bei den Dyspepsien um besondere Formen des Darmkatarrhs handeln müsse. Auch andere Autoren haben später diesen Standpunkt vertreten und sind mit aller Entschiedenheit für die NOORDENSche Auffassung eingetreten, da sie sich von einem Fermentmangel bei ihren Fällen nicht zu überzeugen vermochten. Besonders scharf hat neuerdings PORGES die alte Auffassung von der funktionellen Natur der Dyspepsien abgelehnt und sieht in den dyspeptischen Störungen lediglich den Ausdruck eines Katarrhes.

Macht sich also bei einigen Autoren neuerdings die Annahme eines Schleimhautkatarrhes als Grundlage der Dyspepsien immer mehr breit, so sind sich alle Untersucher darüber einig, daß bei Dyspepsien, die sich über längere Zeit hinziehen, wohl immer ein Katarrh vorliegt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob auch den von uns untersuchten Fällen, bei denen wir so ausgesprochene Störungen der Fettresorption gefunden haben,

ein chronischer Katarrh der Magen-Darmschleimhaut im Sinne einer chronischen Gastroenteritis zugrunde liegt.

Für die Erscheinungen von seiten des Magens, wie Magendrücken, Völlegefühl, Appetitlosigkeit, übler Geruch aus dem Munde, ist die gestellte Frage leicht zu beantworten, denn wir fanden neben Änderungen der Säureabscheidung, Vermehrung des Schleimgehaltes und der Leukocyten im Mageninhalt, breite oder wirre Schleimhautfalten im Röntgenbild und bei der endoskopischen Betrachtung der Magenschleimhaut erhebliche Schleimhautveränderungen, Rötungen, Auflockerungen der Oberfläche mit atrophischen und hypertrophischen Veränderungen der Mageninnenwand, die sich von den Bildern der gewöhnlichen, so häufig zu beobachtenden chronischen Gastritis durch nichts unterschieden.

Kann somit die Magenerkrankung bei den von uns beobachteten Kranken als eine Gastritis chronica, also eine organische Erkrankung entzündlich katarrhalischer Art angesehen werden, so ist die Erklärung für die festgestellten Darmerscheinungen deswegen schwieriger, weil die direkte Betrachtung der Darmschleimhaut oder gar histologische Untersuchung derselben höchstens einmal ein Zufallsbefund sein kann. Wir müssen also zur ursächlichen Klärung der Darmstörungen, die sich in Meteorismus, Völlegefühl, Flatulenz, Kollern in den Därmen, gärenden oder faulenden Stühlen, bei Wechsel von Durchfall mit Verstopfung, in der Vermehrung von Fettseifen und unverdauten Nahrungsbestandteilen im Stuhl und in schweren Fettresorptionsstörungen kenntlich machen, per exclusionem die Grundlage für die mangelhafte Darmfunktion zu eruieren versuchen.

Die bei unseren Kranken vorhandenen Erscheinungen von seiten des Darmes können als dyspeptische, d. h. als Zeichen mangelhafter Verdauung bezeichnet werden. Ganz analog den Ausführungen über die Ursache der Dyspepsien wird man auch bei unseren Fällen wegen der langen Dauer der dyspeptischen Störungen, die zum Teil schon über 10 Jahre zurückreichen, einen Darmkatarrh, also eine entzündliche Schleimhauterkrankung als Ursache der Störungen annehmen müssen. Es kommt hinzu, daß auch wir uns bei unseren Fällen von einem Fermentmangel, insbesondere von einer Pankreasfunktionsstörung oder auch von einer Störung der Gallenabsonderung nicht überzeugen konnten. Denn wir fanden, abgesehen von normalen Diastasewerten im Harn und Serum, normale Werte für Diastase, Trypsin und Lipase im Duodenalsaft vor und nach Ätherreflex. Die Lipase wurde nach den Angaben von SCHMIDT-OTT und STAUDER mit Aktivatoren und Puffer bestimmt. Auch bei der Untersuchung der Gallenwege konnte aus einem positiven Magnesiumsulfatreflex, dem Fehlen einer Bakteriocholie und Leukocytenvermehrung in der Leber- und Blasengalle, sowie aus der Abwesenheit von Infektionssymptomen (Fieber, Ikterus) auf eine normale Beschaffenheit der Gallenblase und der abführenden Gallenwege geschlossen werden. Der Duodenalsaft zeigte dagegen oft eine starke Zellvermehrung, die Bakterienflora war meist durch eine Besiedlung von Coli, Enterokokken oder hämolytischen Streptokokken verändert. Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase gelang auf intravenösem Weg immer glatt, die Gallenblasen waren mit scharfen Konturen kontrastreich gefüllt dargestellt und zeigten nach Eigelbmahlzeit gute Kontraktion. Auf peroralem Wege gelang die Darstellung der Gallenblase jedoch sehr häufig nicht oder nur sehr mangelhaft. Das Nichtgelingen der peroralen Füllung der Gallenblase dürfte ebenso wie die

beschriebenen starken Fettverluste mit dem Stuhl als Ausdruck einer beträchtlichen Störung der Dünndarmresorption anzusehen sein. Eine Funktionsstörung der Leber hinsichtlich der Gallensäurenproduktion war nicht nachweisbar. Die quantitative Bestimmung der Gallensäuren im Duodenalsaft mit der gasometrischen Methode (F. ROSENTHAL) ergab die gleichen Werte wie bei Gesunden (s. Tab. 5). Bei der röntgenologischen Untersuchung ging die Entleerung des Magens bei offenem Pylorus meist sehr rasch vor sich, oder es fanden sich mäßige Grade von Entleerungsinsuffizienzen. Der Dünndarm wurde meist schnell vom Brei durchlaufen. Während beim normalen Menschen etwa 3—4 Stunden nach der Einnahme des Breies sich der Dickdarm zu füllen beginnt, war bei unseren Kranken nach 3 Stunden der Dünndarm meist schon völlig leer und das Colon bis zum Descendens gefüllt dargestellt.

War schon nach allen diesen Untersuchungsergebnissen, ferner wegen des negativen Befundes an Gallenwegen und Pankreas eine organische Erkrankung der Darmschleimhaut als Ursache für die beobachteten Störungen der Darmfunktion sehr wahrscheinlich gemacht, so gaben ferner auch die Fettresorptionsstörungen und die Fettseifenausscheidung mit dem Stuhl unserer Kranken wegen der großen Ähnlichkeit dieser Störungen mit dem von PORGES und ESSEN aufgestellten und als Dünndarmkatarrh gedeuteten Krankheitsbild der Seifendyspepsie einen weiteren Hinweis für die organische Natur des Leidens auch unserer Kranken. Wird also von den meisten Autoren schon bei der Störung einer Partialfunktion des Darmes, die sich über längere Zeit hinzieht, eine organisch entzündliche Schleimhauterkrankung angenommen, so wird man bei der viel allgemeineren Verdauungsstörung unserer Fälle, nämlich einer Störung der Kohlehydratverdauung (Gärungsstühle), einer Störung der Eiweißverdauung (Fäulnisstühle) und einer Störung der Fettresorption (Seifenstühle), erst recht eine organische Schleimhauterkrankung des Darmes annehmen müssen. Auch die bei unseren Fällen gefundene beschleunigte Dünndarmperistaltik dürfte als der Ausdruck eines Darmkatarrhs angesehen werden. Denn für die Annahme einer zu Hypermotilität führenden Innervationsstörung des Dünndarmes, durch die unverdaute und unaufgeschlossene Nahrung zu frühzeitig in tiefere Darmabschnitte gelange und dadurch der Resorption entginge bzw. der Gärung und Fäulnis anheimfalle, besteht außer für die Basedowdiarrhöen keine Veranlassung. Man würde im Gegenteil den Verhältnissen Zwang antun, wollte man nach objektiver Feststellung einer ausgedehnten chronischen Gastritis, also einer Entzündung der Magenschleimhaut, nicht auch die übrigen schweren Ausfallserscheinungen von seiten des Darmes als entzündlich bedingt auffassen.

Erscheint uns somit die entzündliche Natur der Magen-Darmerkrankung sichergestellt, so dürfen wir, da der Ort der Gärung vorwiegend der untere Dünndarm, der Ort der Fäulnis vorwiegend das Coecum ist, damit rechnen, daß in unseren Fällen die Magen-Darmerkrankung eine ungeheure Ausdehnung besitzt und sich vom Magen über den ganzen Dünndarm bis zum oberen Dickdarm in Form einer chronischen Gastroenterocolitis erstreckt.

Wir gehen also wohl nicht fehl, wenn wir die Fettresorptionsstörungen der dyspeptischen Erkrankungen des Darmes, insbesondere die schweren Fettresorptionsstörungen der von uns näher beschriebenen derartigen Fälle auf die chronische Gastroenteritis solcher Kranken ursächlich zurückführen. Die

Resorptionsstörung ist dabei nicht auf das Fett allein beschränkt, sondern besteht auch für Eiweiß und Kohlehydrate, ferner auch für andere Stoffe, so z. B. für das zur peroralen Gallenblasendarstellung verwandte Tetragnost. Die Fettresorptionsstörung auf eine Minderwertigkeit des Pankreassaftes oder der Galle zurückzuführen, besteht nicht die geringste Veranlassung. Schwierig ist es dagegen zu entscheiden, ob die Resorptionsstörung nur die Folge einer schlechten Resorptionsfähigkeit der entzündlich veränderten, geschwollenen und infiltrierten Dünndarmschleimhaut etwa dadurch ist, daß besonders das Zottenspiel und damit die Pumpfunktion der Zotten durch die Schleimhautveränderungen gelitten hat, oder ob die Resorptionsstörung im wesentlichen die Folge der durch die Enteritis bedingten Beschleunigung der Dünndarmpassage ist. Sicherlich sind beide Faktoren an der Resorptionsstörung beteiligt. Durch große Dosen Opium wird die Störung der Fettresorption durch Ruhigstellung des Darmes zwar gebessert, aber nicht aufgehoben. So schied ein Patient mit Durchfällen und Gärungsstühlen und deutlich nachweisbarer Leberschwellung ohne Milzvergrößerung von einer Ölzulage von 100 g 27 g im Stuhl wieder aus, nach 30 Tropfen Opiumtinktur täglich betrug der Fettverlust nur noch 14 g. Auch PORGES hat über starken Rückgang der Gärungs- und Fäulniserscheinungen unter der Wirkung von Opium bei seinen Fällen berichtet und führt dies ebenfalls auf eine durch Ausschaltung der Passagebeschleunigung bedingte bessere Resorption zurück.

GAVRILA und DANICICO haben vor kurzem über Fettresorptionsstörungen bei Kranken mit

c) Magenresektionen

berichtet und haben die Fettresorptionsstörungen dieser Kranken sowohl auf Störungen der Pankreasfunktion als auch auf eine gefundene Steigerung der Dünndarmmotilität ursächlich zurückgeführt. Diese Fettresorptionsstörungen mit Pankreasinsuffizienzen zu erklären, erscheint unwahrscheinlich, auch machen die Autoren keine Angaben, aus denen eine Insuffizienz des Pankreas hervorginge. Doch möchte ich glauben, daß die zweite von den genannten Autoren angegebene Ursache, nämlich die Beschleunigung der Dünndarmpassage, sicherlich zutrifft. Diese Beschleunigung der Dünndarmpassage dürfte Ausdruck einer Gastroenteritis sein, denn wir wissen ja zur Genüge, daß ein großer Teil der Kranken mit Magenresektionen und mit Gastroenterostomien nach längerem Bestehen der künstlichen Vereinigung von Magen und Darm, Schleimhautkatarrhe des Magens und Dünndarms aufzuweisen haben. Auch STRASBURGER vertritt den Standpunkt, daß bei den Kranken mit Sturzentleerungen des Magens nach Resektionen und Gastroenterostomien in der Regel keine Anhaltspunkte für eine „Hypochole“ des Pankreas zu finden sind, daß vielmehr Schädigungen des Darmes durch alimentäre und infektiöse Ursachen die Grundlage für die dyspeptischen Störungen bilden.

Auch nach

d) Resektionen größerer Teile des Dünndarmes

(2—3m) treten regelmäßig Störungen der Resorption, insbesondere der Fettresorption auf (SALOMON und WALLACE, SCHLATTER, ZUSCH, AXHAUSEN, LIEBLEIN, SOYESIMA, WILDEGANS u. a.). Die Grade solcher Fettresorptionsstörungen

werden, soweit die Patienten den Eingriff überhaupt längere Zeit überlebten, von den verschiedenen Untersuchern sehr unterschiedlich angegeben. Sie schwanken zwischen eben nachweisbaren Störungen und solchen bis zu 45% des Nahrungsfettes. Die Gründe für diese verschiedenen Ausmaße der Fettresorptionsstörungen nach Dünndarmresektionen liegen einmal darin, daß verschieden große Darmteile von den einzelnen Untersuchern reseziert wurden, ferner an den sehr verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation, zu dem die Bilanzversuche ausgeführt wurden. Dagegen ist es im wesentlichen gleichgültig für die Resorptionsverhältnisse, ob mehr der untere Dünndarm oder der obere Teil reseziert wird. Von Bedeutung scheint bei großen Resektionen zu sein, ob die BAUHINISCHE Klappe erhalten bleibt oder nicht. Im letzteren Falle sind die Resorptionsstörungen infolge besonders starker Sturzentleerungen meist noch größer. Die Ursache für die Fettresorptionsstörungen nach großen Dünndarmresektionen liegt sowohl in der Verkleinerung der resorbierenden Schleimhautfläche, als auch in den infolge Sturzentleerung sekundär sich entwickelnden Katarrhen der Darmschleimhaut. Die obere Grenze der mit dem Leben gerade noch vereinbaren Dünndarmresektion scheint beim Menschen etwa um $\frac{2}{3}$ des gesamten Dünndarmes zu liegen. Darüber hinaus treten meist so schwere Resorptionsstörungen auf, daß die Patienten an den Folgeerscheinungen bald zugrunde gehen.

In den meisten Lehrbüchern der Magen-Darmkrankheiten wird im Anschluß an die Besprechung der dyspeptischen Störungen des Magen-Darmkanales

e) die Sprue

abgehandelt. Auch bei der Besprechung der Fettresorptionsstörungen soll daher die Sprue hier Erwähnung finden. Eines der auffallendsten und charakteristischsten Symptome der Sprue sind die reichlichen, teils wäßrigen, teils schaumigen Stühle, die sich durch ihren hohen Fettgehalt auszeichnen. Die Spruekranken entleeren teilweise richtige Fettstühle, in anderen Fällen ergibt erst die mikroskopische Untersuchung des Stuhles immer reichlich Fettsäure- und Fettseifenadeln und Neutralfett. Der Fettgehalt der Trockensubstanz der Spruestühle beträgt nach verschiedenen Autoren bis 57% gegenüber etwa 20% beim Gesunden (VAN DER SCHEER, CAMMIDGE, AD. SCHMIDT, v. HÖSSLIN und HALBERKAN, v. HÖSSLIN und KASHIWADO, THIN, HARLEY, GOODBODY¹). Besser und genauer werden die Fettresorptionsstörungen durch Bilanzversuche demonstriert. Im Ausnutzungsversuch wurden Fettresorptionsstörungen bis zu 65,2% des Nahrungsfettes gefunden. Die Frage nach der Ursache dieser schweren Resorptionsstörungen, die im übrigen im wesentlichen auf das Fett beschränkt sind, wird von den Untersuchern ebenso wie die Frage der Ätiologie der Sprue verschieden beantwortet. Jedenfalls scheinen Störungen der Gallen- und Pankreassekretion (SOKHEY und MALANDKAR) nicht die Ursache darzustellen, denn die Stühle enthalten immer reichlich Gallenfarbstoffe und an den meisten Leichen an Sprue Gestorbener werden Pankreasveränderungen (SILVERMANN, HESSTHAYSEN), wie Veränderungen der Leber und Gallenwege vermißt. Dagegen scheinen nach neueren Untersuchungen chronisch entzündliche Prozesse mit

¹ Zit. nach STRASBURGER.

Ulcerationen der Dünndarmschleimhaut fast regelmäßige Sektionsbefunde zu sein, so daß also die Sprue mit einer schweren Gastroenteritis einherzugehen scheint. Wodurch diese Gastroenteritis zustande kommt, ob durch irgendwie mangelhafte oder unzweckmäßige Ernährung, durch besondere Erreger usw., ist eine andere Frage. Jedenfalls könnten durch den Befund einer ausgedehnten Enteritis die schweren Fettresorptionsstörungen erklärt werden, ganz analog den bei der chronischen Gastroenteritis gemachten Ausführungen.

Auf einige andere, mit dyspeptischen und gastroenteritischen Symptomen und Veränderungen einhergehende Erkrankungen, die auf das länger dauernde Fehlen eines Vitamins in der Nahrung oder auf sonst quantitativ und qualitativ unzureichende Ernährung zurückzuführen sind, wie die Beri-Beri, die Pellagra, die Ödemkrankheit u. a., soll hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden. Die Fettresorptionsstörungen dieser Erkrankungen sind entsprechend den obigen Ausführungen zu erklären. Doch kommt hinzu, daß den Vitaminen allem Anschein nach noch ein besonderer, direkter Einfluß auf die Resorption zukommt (NEVER). So konnten MOTTRAN, CRAMER und DREW in histologischen Untersuchungen zeigen, daß Ratten bei B-vitaminfreier Kost Fett langsamer resorbierten, als wenn der sonst gleichen Nahrung vitamin-B-haltiger Hefeextrakt zugesetzt wurde. Wurde außerdem noch Vitamin A zugesetzt, so ging die Resorption allem Anschein nach noch rascher vor sich. Welcher Art dieser Einfluß der Vitamine auf die Resorption ist und wodurch er zustande kommt, ist nicht bekannt. Für Eiweiß und Zucker hat auch GÁL vor kurzem über erhebliche Resorptionsstörungen in Rattenversuchen bei Mangel an Vitamin B berichten können. Nach Zusatz von Vitamin B zur Nahrung wurde auch hier die normale Resorption sofort wiederhergestellt. Durch Untersuchungen von KOKAS und GÁL ist wahrscheinlich gemacht, daß die Verbesserung der Resorption in diesen Versuchen durch eine Beschleunigung der Zottenpumpe zustande kommt.

Noch eine andere organische Erkrankung des Darmes kann schwere Störungen der Fettresorption zur Folge haben, das ist

f) das Darmamyloid.

F. MÜLLER fand bei Darmamyloid einen Fettverlust von 32,9% des Nahrungsfettes mit dem Stuhl, ich selbst sah bei einer ausgedehnten Amyloidose mit Amyloid des Darmes einen Fettverlust von 43% nach Ölbelastung. Für die Erklärung dieser Fettverluste müssen auch hier die häufigen Durchfälle herangezogen werden, in geringerem Umfange auch die durch das Amyloid bedingten Veränderungen in der Darmwand selbst und, wie das bei dem von mir untersuchten Kranken der Fall war, die durch die Amyloidose anderer Organe, besonders der Leber, bedingte Stauung im Pfortadergebiet.

Auch bei anderen

g) mit Pfortaderstauungen einhergehenden Krankheitsbildern

finden sich Störungen der Fettresorption. Bei Herzinsuffizienzen mit allgemeiner Stauung im venösen Kreislauf beschrieb GRASSMANN als erster durchschnittlich Fettverluste von 18%. Ich selbst fand sogar einmal bei einer Pericarditis exsudativa mit Stauungscirrhose und Ascites einen Fettverlust von 36% der Ölzulage

von 100 g. Auch bei Pfortaderstauungen anderer Ätiologie finden sich Fettresorptionsstörungen. So sah ich bei Carcinomen des Magens oder der Gallenblase mit großen Metastasen in der Leber und carcinomatöser Ummauerung der Pfortaderwurzeln, ferner bei Bauchfellcarcinosen und -tuberkulösen Fettresorptionsstörungen mit einem Fettverlust bis zu 40% nach Belastung mit 100 g Öl. Bei letzteren kommt zu der Pfortaderstauung noch die Verlegung der Lymphbahnen hinzu, die die Fettresorptionsstörungen erheblich verstärken kann. So sei an die besonders hochgradigen Fettresorptionsstörungen bei der *Tabes meseraica* der Kinder erinnert.

Bei der

h) Lebercirrhose

haben BÜRGER und HABS als erste im Bilanzversuch den exakten Nachweis erbracht, daß die Lebercirrhose mit Störungen der Fettresorption einhergeht, wenn auch schon andere Autoren vor ihnen nach dem negativen Ausfall der Prüfung auf alimentäre Lipämie gelegentlich Störungen der Fettresorption bei Lebercirrhosen beobachtet haben (H. STRAUSS, LEVA u. a.). BÜRGER und HABS fanden, daß bei Kranken mit Lebercirrhose nach peroraler Verabreichung von 100 g Olivenöl und 5 g darin gelöstem Cholesterin 31—90% der Ölzulage unresorbiert im Stuhl wieder ausgeschieden wurden, und daß die bei Gesunden 4 Stunden nach einem solchen Öl-Cholesterinprobefrühstück regelmäßig auftretende starke lipämische Trübung des Serums bei den Fällen von Lebercirrhose ausblieb, so daß das Serum zu dieser Zeit klar erschien. Auch die quantitative Bestimmung des Blutfettes ergab keinen Anstieg des Gesamtextraktes und des Cholesterins.

Bei Nachprüfung dieser Untersuchungen kamen ELMER und SCHEPS insofern zu einem anderen Resultat, als sie auch bei Gesunden in einigen Fällen ein Ausbleiben der alimentären Lipämie nach Belastung mit dem BÜRGERschen Probestränk gefunden haben wollen. Diese Angaben stehen aber nicht nur im Widerspruch zu den zahlreichen Untersuchungen an Gesunden von BÜRGER und HABS, sondern auch zu den Untersuchungen wohl aller anderen Autoren, die in ähnlichen Belastungsversuchen die alimentäre Lipämie niemals vermißt haben. Auch WENDT hat bei Benutzung der BÜRGERschen Versuchsanordnung die alimentär bedingte lipämische Trübung des Serums bei Gesunden immer gefunden und HIRSCH konnte vor kurzem die gleichen Angaben machen. Bei der Untersuchung von Lebercirrhosen haben auch ELMER und SCHEPS ebenso wie BÜRGER und HABS ein Ausbleiben der alimentären Lipämie in jedem Falle gefunden und WENDT konnte das gleiche in 3 Fällen von Lebercirrhose bestätigen. Vor kurzem hat dann BÜRGER seine früheren Untersuchungen durch neue Fälle erweitert, HIRSCH bestätigte das Ausbleiben der alimentären Lipämie bei 17 Fällen sicherer Lebercirrhose, und auch wir können unseren früheren Fällen 7 neue mit dem gleichen Resultat hinzufügen. Die quantitative Bestimmung des Stuhlfettes im Bilanzversuch nach Belastung mit dem BÜRGERschen Öl-Cholesterintrunk ergab bei diesen Kranken Fettverluste bis zu 90% der Ölzulage (Tab. 3). Die Bestimmung des Petrolätherextraktes des Blutes nach BANG zeigte dementsprechend das Ausbleiben der alimentär bedingten Steigerung des Blutfettes (Tab. 4).

Tabelle 3. Fettresorptionsstörungen bei Lebercirrhosen.

Name	Diagnose		Zufuhr g	Aus- scheidung g	Aus- scheidung %
Kr.	Lebercirrhose mit großem Ascites. Kein Ikterus	Vorperiode	240	99,28	41,36
		Belastungsperiode .	340	189,00	55,6
		Von der Ölzulage ausgeschieden	89,72 g		
K	Lebercirrhose mit geringem Ascites. Kein Ikterus	Vorperiode	240	30,87	12,86
		Belastungsperiode .	340	63,51	18,67
		Von der Ölzulage ausgeschieden	32,64 g		
Kro.	Lebercirrhose mit großem Ascites. Kein Ikterus	Vorperiode	240	34,32	14,3
		Belastungsperiode .	340	72,07	21,2
		Von der Ölzulage ausgeschieden	37,75 g		

Tabelle 4. Bestimmung des Petrolätherextraktes des Blutes nach BANG vor und nach Belastung mit 5 g in 100 g Olivenöl gelöstem Cholesterin.

Name	Diagnose	Petrol- äther- extrakt des Blutes nüch- tern mg%	Petrolätherextrakt des Blutes nach der Belastung					Beschaffenheit des Serums nach 4 Stunden
			nach 2 Std. mg%	nach 3 Std. mg%	nach 4 Std. mg%	nach 5 Std. mg%	nach 6 Std. mg%	
L.	Normalfall	153	—	—	289	—	218	stark getrübt
J.	Gastroenteritis mit Leber- und Milzschwellung	164	173	181	178	187	179	klar
St.	Lebercirrhose	144	123	139	149	143	147	klar

Da die beschriebenen Fettresorptionsstörungen und damit das Ausbleiben der alimentären Lipämie bei allen untersuchten Fällen von Lebercirrhose nachweisbar waren, glaubten BÜRGER und HABS diese Befunde für die Diagnostik der Lebercirrhose verwerten zu können, zumal die klinisch meist benutzten Leberfunktionsprüfungen, wie die Galaktose- und Lävuloseprobe in dieser Hinsicht oft versagen. Als einfach durchzuführende klinische Probe auf das Vorliegen einer Fettresorptionsstörung empfahlen BÜRGER und HABS die makroskopische Betrachtung des Blutserums der auf Lebercirrhose verdächtigen Kranken 4 Stunden nach Einnahme des von ihnen angegebenen Öl-Cholesterin-trunkes. Fehlte die lipämische Trübung, d. h. war das Serum zu dieser Zeit völlig klar oder fast völlig klar, so sollte dieser Befund bei einem nicht ikterischen Patienten, und wenn ferner eine Erkrankung des Pankreas ausgeschlossen werden konnte, für die Diagnose einer Lebercirrhose verwertet werden können.

Um zu untersuchen, ob der Befund der fehlenden alimentären Lipämie nur bei der Lebercirrhose oder leicht abzugrenzenden Erkrankungen zu erheben ist, hat WENDT zunächst bei einigen mit Ascites und Pfortaderstauungen einhergehenden Erkrankungen, so bei Carcinose und Tuberkulose des Bauchfells, bei Amyloidosis und Herzinsuffizienzen, derartige Prüfungen auf alimentäre Lipämie

vorgenommen. Alle diese Fälle ließen eine nennenswerte alimentäre Lipämie 4 Stunden nach Einnahme des BÜRGERschen Fetttrunkes vermissen. H. STRAUSS hat früher mit anderer Methodik ähnliche Befunde erhoben und HIRSCH konnte vor kurzem die Angaben von WENDT bestätigen. Aber auch bei Kranken ohne Ascites und ohne Pfortaderstauungen haben GUTZEIT und WENDT ein Ausbleiben der alimentären Lipämie, so bei chronischen Gastroenteritiden, gefunden (s. auch Tab. 4). Durch diese Ergebnisse ist der diagnostische Wert der Prüfung auf alimentäre Lipämie natürlich sehr herabgemindert, zumal HIRSCH auch bei sicheren Lebercirrhosen in einzelnen Ausnahmefällen eine deutliche Lipämie des Serums gefunden hat.

Die Frage, wie die schweren Fettresorptionsstörungen bei der Lebercirrhose zu erklären sind, ist von den bisherigen Untersuchern nicht beantwortet worden. Die Möglichkeit, daß die Fettresorptionsstörungen dadurch zustande kämen, daß die cirrhotisch erkrankte Leber infolge Reduktion ihres funktionstüchtigen Parenchyms eine für die Fettresorption minderwertige Galle liefere, ist von BÜRGER und HABS offengelassen worden. Da quantitative Bestimmungen der Gallensäuren im Duodenalsaft bei Lebercirrhosen bisher nur vereinzelt vorliegen (MCCLURE und VANCE) und da die Möglichkeit einer stark verminderten Gallensäureausscheidung bei den Lebercirrhosen a priori nicht ganz von der Hand zu weisen war, habe ich bei unseren Lebercirrhosen mit den oben beschriebenen schweren Fettresorptionsstörungen die gekoppelten Gallensäuren quantitativ nach der gasometrischen Methode von SCHMIDT und DART in der Modifikation von F. ROSENTHAL und WISLICKI im Duodenalsaft bestimmt (Tab. 5).

Tabelle 5. Gallensäurenbestimmungen im Duodenalsaft.

Name	Diagnose	mg% N	Gekoppelte Gallensäuren mg%
	Normalfall	12,324	408,17
	„	13,6456	451,95
	„	11,285	373,75
Kro.	Lebercirrhose	10,382	343,85
G.	Hypertrophische Lebercirrhose	12,09	400,55
Kr.	Lebercirrhose	16,956	561,58
K.	„	16,845	557,90
M.	„	10,285	340,64
B.	„	9,635	319,11
Sch.	Gastroenteritis mit hepatolienaler Reaktion	15,838	524,44
J.	„	13,739	455,04
O.	„	24,871	823,72
H.	„	12,924	428,04

Wesentliche Unterschiede zwischen den bei Lebercirrhosen und den bei Gesunden im Duodenalsaft gefundenen Gallensäuremengen habe ich nicht feststellen können, wenn auch einzelne Werte etwas niedriger als die bei Gesunden gefundenen liegen. Die mitgeteilten Zahlen können wegen der nur schwer überschaubaren Verdünnungsmöglichkeiten des Duodenalsaftes natürlich keinen Anspruch auf absolute Werte erheben, sie zeigen aber im Vergleich zu den bei Gesunden gefundenen Zahlen doch, daß jedenfalls wesentliche Verminderungen der Gallensäureausscheidung bei Lebercirrhosen nicht vorliegen. Somit können

die bei Lebercirrhosen gefundenen schweren Störungen der Fettresorption auch kaum durch eine für die Fettresorption minderwertig zusammengesetzte Galle bedingt sein.

Des weiteren mußte untersucht werden, ob die Fettresorptionsstörungen etwa durch eine Insuffizienz des Pankreas hinsichtlich der Fermentproduktion zu erklären seien. Eine solche Vermutung lag besonders nahe, da bekanntlich bei der Lebercirrhose nach den älteren Untersuchungen von STEINHAUS und auch von EPPINGER häufig cirrhotische Veränderungen des Pankreas gefunden worden sind. Auch BÜRGER und HABS haben bei einem ihrer Fälle, der der Autopsie zugänglich war, derartige Veränderungen am Pankreas gefunden und waren deshalb geneigt, einen Fermentmangel für die Erklärung der Fettresorptionsstörungen der Lebercirrhosen mit heranzuziehen. Doch konnten sich BÜRGER und WINTERSEEL neuerdings von einem Fermentmangel bei solchen Kranken nicht überzeugen, da sie eine vorzügliche Aufspaltung des im Stuhl vermehrt ausgeschiedenen Fettes feststellen konnten. Da dieser Befund aber gemäß den bei den Fettresorptionsstörungen der Pankreaserkrankungen gemachten Ausführungen nicht unbedingt gegen die Annahme einer mangelhaften äußeren Sekretion des Pankreas zu verwerthen ist, haben wir bei unseren Fällen von Lebercirrhose immer die Fermente, Diastase, Trypsin und Lipase im Duodenalsaft vor und nach Ätherreflex bestimmt und haben auch Blutzuckerkurven nach Traubenzuckerbelastung angestellt. Hierbei fanden sich aber keine Abweichungen gegenüber der Norm. War schon hiernach ein Fermentmangel für die Erklärung der Fettresorptionsstörungen der Lebercirrhosen unwahrscheinlich gemacht, so konnte WENDT bereits früher über zwei Fälle von Lebercirrhose berichten, die ebenfalls Störungen der Fettresorption aufwiesen, die aber auch bei histologischer Untersuchung ein völlig unverändertes Pankreas aufwiesen. Weitere derartige Fälle können diesen hinzugefügt werden. Somit kommen also auch Veränderungen am Pankreas und insbesondere Störungen der Fermentproduktion für die Erklärung der Fettresorptionsstörungen der Lebercirrhose nicht in Frage.

Dem Moment der Pfortaderstauung glaubten BÜRGER und HABS für die Erklärung der Fettresorptionsstörungen der Lebercirrhose eine besondere Bedeutung nicht zumessen zu müssen, da die von F. MÜLLER früher bei Pfortaderstauungen gefundenen Fettresorptionsstörungen im Verhältnis zu den bei der Lebercirrhose gefundenen hierfür zu gering waren. Durch Bilanzversuche an Kranken mit Pfortaderstauungen (s. daselbst) habe ich mich davon überzeugt, daß die bei diesen gefundenen Fettresorptionsstörungen die bei Lebercirrhosen beobachteten Grade nicht erreichen. Auch findet man bei Lebercirrhosen Fettresorptionsstörungen in Fällen, bei denen man eine wesentliche Pfortaderstauung kaum annehmen kann. Trotzdem dürfte auch bei den Lebercirrhosen die Pfortaderstauung nicht ohne Einfluß auf die Fettresorption sein, denn man findet die schwersten Fettresorptionsstörungen gerade bei den mit Ascites einhergehenden Fällen, auch bessert sich die Resorptionsstörung nach Ablassen des Ascites. Es muß aber noch ein anderes Moment vorhanden sein, das die schweren Fettresorptionsstörungen bei der Lebercirrhose verursacht.

Wir müssen hier auf unsere bei der Besprechung der Fettresorptionsstörungen der chronischen Gastroenteritis gemachten Ausführungen zurückgreifen und möchten die von uns bei der chronischen Gastroenteritis gefundenen wesentlichen

Veränderungen des Magen-Darmkanales noch einmal kurz zusammenfassen. Wir fanden am Magen bei der gastroskopischen Untersuchung ausgedehnte Gastritiden, die teils als einfache Schwellungskatarrhe, teils als hypertrophische oder atrophische Schleimhautveränderungen in Erscheinung traten. Von seiten des Darmes bestanden die Erscheinungen einer schweren Enteritis mit gärenden und faulenden Stühlen, mit Beschleunigung der Dünndarmpassage und Fettresorptionsstörungen, die zwischen 15 und 40% einer Ölzulage von 100 g schwankten. Dabei fanden sich keine Veränderungen von seiten des Pankreas und der Gallenblase und auch die Gallensäuresekretion war normal. Die Beschwerden und Erscheinungen dieser Kranken bestanden anamnestisch bereits viele Jahre, bei einzelnen Kranken schon seit 10 Jahren. Der Alkohol spielte bei den Kranken, von denen im folgenden die Rede sein wird, keine Rolle (s. Tab. 6).

Tabelle 6. Fettresorptionsstörungen bei chronischer Gastroenteritis.

Name	Diagnose		Zufuhr g	Aus- scheidung g	Aus- scheidung %
L.	Gastroenteritis (Hyper- trophische Gastritis, Gärungsdyspepsie)	Vorperiode	360	39,39	10,94
		Belastungsperiode .	460	69,75	15,15
		Von der Ölzulage ausgeschieden	30,36 g		
G.	Gastroenteritis mit hepa- tolienaler Reaktion	Vorperiode	360	55,44	15,40
		Belastungsperiode .	460	90,45	19,66
		Von der Ölzulage ausgeschieden	35,01 g		
St.	Gastroenteritis mit hepa- tolienaler Reaktion	Vorperiode	360	49,77	13,82
		Belastungsperiode .	460	86,75	18,86
		Von der Ölzulage ausgeschieden	36,98 g		
H.	Gastroenteritis mit hepa- tolienaler Reaktion	Vorperiode	360	37,04	10,29
		Belastungsperiode .	460	67,68	14,71
		Von der Ölzulage ausgeschieden	30,64 g		

Bei einigen dieser Fälle fanden sich nun außerdem deutlich nachweisbare Vergrößerungen der Leber, wie sie bei chronischen Gastritiden oft beobachtet und von BITTORF und v. FALKENHAUSEN als toxische Leberschwellungen gastro-intestinalen Ursprunges beschrieben worden sind. Ferner zeigten einige unserer Kranken auch Vergrößerungen der Milz, die zwischen im Röntgenbild eben nachweisbaren Vergrößerungen des Milzschattens und deutlich palpablen Tumoren schwankten (GUTZEIT und WENDT). Sobald die Milzvergrößerung in Erscheinung getreten war, zeigten unsere Kranken eine dauernde Leukopenie herunter bis zu 3000 Zellen, einige auch eine Thrombopenie und ferner eine Vermehrung des Gesamtcholesterins im Blute. Die Leberfunktionsprüfungen waren meist negativ, nur ausnahmsweise zeigten sich Galaktosurie und Lävulosurie geringen Grades und ein Ausbleiben der von BÜRGER für die Norm angegebenen Insulinhyperglykämie, immer aber fand sich eine dauernde Urobilinurie,

die neben der Vergrößerung der Leber auf einen Leberschaden hindeutete. Bei einem Teil dieser Kranken war die Milzvergrößerung erst unter unseren Augen entstanden, nachdem bei einem früheren Aufenthalt in der Klinik eine Milzvergrößerung sicher ausgeschlossen war. Bei 7 unserer Kranken ließen wir die Milz operativ entfernen und konnten bei dieser Gelegenheit auch histologische Untersuchungen der vergrößerten aber sonst makroskopisch unveränderten Leber vornehmen lassen, wobei sich zum Teil lediglich Schwellungen und Verfettungen des Leberepithels, zum Teil aber auch schon Vermehrung und Verbreiterung und kleinzellige Infiltrationen des periportalen Bindegewebes feststellen ließen. Anhaltspunkte für eine Pfortaderstauung waren bei unseren Kranken nicht vorhanden, bei der gastroskopischen Untersuchung fanden sich niemals Erweiterungen und Schlängelungen der Magenschleimhautvenen und auch bei den Operationen konnten Stauungen im Bereiche der Bauchvenen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

GUTZEIT und WENDT konnten demnach feststellen, daß die chronische Gastroenteritis im Laufe der Zeit zu einer Beteiligung der Leber und Milz, zu einer hepatolienalen Reaktion führen kann. Ein Teil von den letzteren Fällen zeigte bei der histologischen Untersuchung der Leber sogar Veränderungen, die in Gemeinschaft mit der deutlich vergrößerten Milz, der dauernden Leukopenie und der Vermehrung des Cholesteringehaltes des Blutes bereits als präcirrhotische bezeichnet werden können. Es zeigten sich also alle Übergänge von der einfachen chronischen Gastroenteritis ohne Leber- und Milzbeteiligung bis zur Gastroenteritis mit präcirrhotischen Leber- und Milzveränderungen. Diese Reihe dürfte mit der vollausgebildeten Lebercirrhose endigen.

Denn auch die vollausgebildete Lebercirrhose geht in der Regel mit Magen-Darmerscheinungen einher. Schon NAUNYN hat auf dyspeptische Erscheinungen bei Lebercirrhosen hingewiesen und UMBER spricht sogar von einem dyspeptischen Vorstadium derselben. Auch bei den von uns untersuchten Fällen von Lebercirrhosen fanden wir stets Veränderungen von seiten des Magen-Darmkanals, die denen der chronischen Gastroenteritis weitgehend gleichen, also ausgedehnte gastroskopisch nachgewiesene Gastritiden und Enteritiden mit vermehrten, zum Teil durchfälligen, gärenden und faulenden Stühlen und den oben beschriebenen Störungen der Fettresorption. Die Magen-Darmerscheinungen der Lebercirrhosen sind früher von den meisten Autoren als durch Pfortaderstauung bedingt angesehen worden. An Hand ihrer Untersuchungen über die chronische Gastroenteritis mit Leber- und Milzbeteiligung und präcirrhotischen Veränderungen, bei denen Stauungen der Pfortader mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, haben GUTZEIT und WENDT guten Grund anzunehmen, daß auch bei der vollausgebildeten Lebercirrhose die chronische Gastroenteritis nicht Folge der Leber- und Milzveränderungen ist, sondern die ursächliche Krankheit darstellt, die im Laufe der Zeit zu den cirrhotischen Veränderungen an Leber und Milz geführt hat.

Diese Feststellungen sind nicht nur für die Pathogenese der Lebercirrhose von größter Wichtigkeit, sondern auch für die Erklärung der bei der Lebercirrhose gefundenen Störung der Fettresorption, zeigen sie uns doch, daß sowohl in den Vorstadien wie auch bei der vollausgebildeten Lebercirrhose die chronische Gastroenteritis als Ursache der Fettresorptionsstörung anzusehen ist. Die beim Fortschreiten des Schrumpfungsprozesses der Leber allmählich sich entwickelnde

und immer stärker werdende Stauung im Pfortaderkreislauf dürfte die durch die Gastroenteritis bedingte Fettresorptionsstörung weiter verstärken und die besonders hochgradigen Fettresorptionsstörungen der mit Ascites einhergehenden Lebercirrhosen erklären.

Ganz die gleichen Veränderungen und Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanales, wie wir sie im vorangehenden bei der chronischen Gastroenteritis mit und ohne Leber- und Milzbeteiligung und bei der echten Lebercirrhose beschrieben haben, konnten GUTZET und WENDT auch bei der von FRANK als

i) Hypoleukia splenica

bezeichneten Erkrankung feststellen, die charakterisiert ist durch das Syndrom: Splenomegalie, Leukopenie, Thrombocytopenie, verbunden mit einer leichten sekundären Anämie. In zahlreichen Fällen weist die Hypoleukia splenica neben den splenopathischen Veränderungen auch hepatische Züge auf, die sogar das voll ausgeprägte Bild der Lebercirrhose erreichen können (Hypoleukia spleno-hepatica). Wir waren in der Lage sowohl die reine Hypoleukia splenica ohne wesentliche Leberveränderungen, wie auch die Hypoleukia spleno-hepatica mit dem vollentwickelten Bilde der Lebercirrhose zu untersuchen. Entsprechend den im vorigen gemachten Ausführungen über die Bedeutung der chronischen Gastroenteritis für die Entstehung der Lebercirrhose haben GUTZET und WENDT auch für die Hypoleukia splenica bzw. spleno-hepatica den Standpunkt vertreten, daß die chronische Gastroenteritis die primäre und die für das Zustandekommen der Leber-, Milz- und Blutbildveränderungen ursächliche Erkrankung darstellt.

Tabelle 7. Fettresorptionsstörungen bei Hypoleukia splenica.

Name	Diagnose		Zufuhr g	Aus- scheidung g	Aus- scheidung %
Sch.	Hypoleukia splenica, ohne Ascites, ohne Ikterus.	Vorperiode	360	43,20	12,0
		Belastungsperiode .	460	87,15	18,94
		Von der Ölzulage ausgeschieden	43,95 g		
Th.	Hypoleukia splenica, ohne Ascites, ohne Ikterus.	Vorperiode	360	49,28	13,69
		Belastungsperiode .	460	82,36	17,90
		Von der Ölzulage ausgeschieden	33,08 g		
H.	Hypoleukia splenica, mit Lebercirrhose, ohne Ascites, ohne Ikterus.	Vorperiode	360	36,66	10,18
		Belastungsperiode .	460	63,98	13,91
		Von der Ölzulage ausgeschieden	27,32 g		

Die bei der Hypoleukia splenica gefundenen Resorptionsstörungen des Fettes bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die bei der chronischen Gastroenteritis und die bei der Lebercirrhose gefundenen (s. Tab. 7). Da auch bei der Hypoleukia splenica ganz analog den Verhältnissen bei der Lebercirrhose Funktionsstörungen des Pankreas und der Leber für die Erklärung der Fettresorptionsstörungen ausgeschlossen werden konnten, so dürfen wir auch bei

der Hypoleukia spenica gemäß den obigen Ausführungen die chronische Gastroenteritis als die Ursache der Fettresorptionsstörungen ansehen, die in einigen Fällen durch das Hinzukommen einer Pfortaderstauung weiter verstärkt werden können.

Noch bei einigen anderen Blutkrankheiten habe ich Belastungsversuche mit Olivenöl angestellt. Hinsichtlich der Fettresorption mußte besonders

k) die perniziöse Anämie

wegen der bei ihr immer vorhandenen Achylia gastrica interessieren. Da die Salzsäure unter physiologischen Verhältnissen den stärksten Reiz für die Pankreassekretion darstellt, erscheint es möglich, daß ein völliges Fehlen der Salzsäure auf die Dauer Funktionsschwächen des Pankreas und damit Störungen der Fettresorption nach sich ziehen könnte. Es kommt weiter hinzu, daß bei der Achylia gastrica die wesentlichen Funktionen des Magens für die Verdauung ausfallen, was wiederum eine starke Belastung für das Pankreas darstellt und wodurch sich leicht sekundär enteritische Prozesse entwickeln können. Wir haben bei unseren Kranken mit perniziöser Anämie die Fermente im Duodenalsaft vor und nach Salzsäure- oder Ätherreflex bestimmt, haben dabei aber keine Veränderungen in der Fermentproduktion gegenüber Normalen gefunden. Ferner fanden wir normale Werte für die Diastase in Blut und Harn. Auch die Fettresorption zeigte bei den meisten Fällen von perniziöser Anämie entweder überhaupt keine Störungen oder nur ganz minimale Fettverluste, die die bei Gesunden gefundenen gerade eben überstiegen. Untersucht wurden dabei sowohl perniziöse Anämien mit hohen wie mit niedrigen Hämoglobinwerten von 35—100%. Diese Untersuchungen stimmen mit denen von SCHMIDT, STRASBURGER, v. NOORDEN, NEUSSER, H. STRAUSS, KERETNITZKI, P. MAYER, KATSCH u. a. überein, die bei Achylia gastrica ohne dem Blutbild der perniziösen Anämie ebenfalls normale Ausnutzung der Nahrung gefunden haben. Waren dagegen bei den von uns untersuchten Fällen von perniziöser Anämie auch gleichzeitig enteritische Prozesse vorhanden, die sich in Neigung zu Durchfällen und ausgesprochenen Gärungsstühlen äußerten, so fanden sich auch Störungen der Fettresorption, die bei einem Fall eine Mehrausscheidung von 35 g Fett nach der Ölbelastung erreichte. Für die Achylia gastrica ohne perniziöse Anämie hat AD. SCHMIDT auf die Disposition zu vermehrter Kohlehydratgärung hingewiesen.

l) Bei anderen Blutkrankheiten,

bei myeloischen und lymphatischen Leukämien, ferner beim hämolytischen Ikterus, habe ich Störungen der Fettresorption auch bei großen Milztumoren nicht gefunden. Doch wurden Leukämien, die mit Durchfällen einhergingen und bei denen häufig myeloische Wucherungen in der Darmschleimhaut als Ursache der Durchfälle gefunden worden sind, nicht untersucht.

IV. Über die Beeinflussung nicht pankreatogen bedingter Fettresorptionsstörungen durch Pankrophorin.

Daß Fettresorptionsstörungen pankreatogenen Ursprunges sich auf Zufuhr großer Dosen von Pankreaspräparaten ausgezeichnet bessern, solange das Präparat verabfolgt wird, ist eine klinisch und tierexperimentell gesicherte

Tatsache. Umgekehrt hat man aber auch die durch Zufuhr von Pankreaspräparaten bedingte Besserung einer Fettresorptionsstörung unbekannter Ätiologie dazu benutzt, diese Fettresorptionsstörung nun als pankreatogen bedingt anzusehen. Diese Schlußfolgerung ist jedoch, wie folgende Untersuchungen zeigen, nur bedingt berechtigt. Denn durch Verabfolgung genügend großer Dosen von Pankreaspräparaten lassen sich Fettresorptionsstörungen verschiedener Ätiologie weitgehend beeinflussen, ohne daß sich bei diesen eine Insuffizienz des Pankreas nachweisen ließe.

Tabelle 8. Pankrophorinversuche.

Name	Diagnose	Von 100 g Olivenöl im Stuhl wieder ausgeschieden	Von 100 g Olivenöl bei gleichzeitiger Verabrei- chung von 20 Tabletten Pankrophorin im Stuhl wieder ausgeschieden
		g	g
G.	Chronische Gastroenteritis mit Leber- und Milzschwellung	35,01	12
Sch.	Hypoleukia splenica	43,9	25
Th.	„ „	33,08	4
Gr.	Pericarditis exsudativa, Cirrhose cardiaque	36	22
Shn.	Herzinsuffizienz mit großer Stauungsleber und Ascites	17	12
St.	Chronische Gastroenteritis mit Leber- und Milzschwellung	36,9	15
Kro.	Lebercirrhose	37,75	19,62

Wie können wir uns diesen günstigen Einfluß des Pankrophorins auf die Fettresorption bei den angeführten Fällen erklären? Bei den in der Tabelle genannten Erkrankungen besteht zweifellos eine durch die Veränderungen der Darmwand (Enteritis, Ödem der Schleimhaut) bedingte Beschleunigung der Darmpassage (Durchfälle), die die in normaler Menge vorhandenen Pankreasfermente nicht voll zur Wirkung kommen läßt, weil hierfür die Verweildauer der Ingesta im Darm zu kurz ist. Werden jetzt Pankreasfermente im Überschuß hinzugefügt (Pankrophorin-Darreichung), so wird die vorher bestandene, durch die Passagebeschleunigung bedingte, relative Fermentarmut zum Teil ausgeglichen und die Fettresorption wird sich bessern, weil jetzt eine für die vollständige Aufspaltung des Fettes, trotz der verkürzten Verweildauer der Ingesta im Darm, ausreichende Fermentmenge vorhanden ist.

V. Störungen der Cholesterinresorption.

In dem Kapitel „Physiologie der Lipoidresorption“ dieser Arbeit wurde ausgeführt, daß der gesunde Mensch Cholesterin aus dem Darm gut resorbieren kann, daß die Resorption von Cholesterin aber nur dann stattfindet, wenn gleichzeitig Fette oder andere Lipide im Darm zugegen sind. Schon hiernach war zu erwarten, daß bei allen Störungen der Fettresorption stärkeren Grades auch die Cholesterinresorption notleiden mußte. Am besten untersucht sind die Verhältnisse der Cholesterinresorption unter pathologischen Verhältnissen durch BÜRGER und HABS, BÜRGER und WINTERSEEL bei der Lebercirrhose,

bei der, wie BÜRGER und HABS nachgewiesen haben und von WENDT bestätigt wurde, nicht nur schwere Störungen der Fettresorption, sondern auch der Cholesterinresorption vorhanden sind. Während beim Gesunden nach Belastung mit 5 g in 100 g Öl gelöstem Cholesterin der Cholesterinspiegel des Blutes bis auf das Doppelte des Ausgangswertes ansteigt, fehlt bei der Lebercirrhose diese alimentäre Hypercholesterinämie gleichzeitig mit der alimentären Lipämie. Das Ausbleiben der alimentären Hypercholesterinämie wurde von den genannten Autoren mit den vorliegenden schweren Fettresorptionsstörungen erklärt. Sonst finden sich in der Literatur Angaben über Störungen der Cholesterinresorption bei anderen krankhaften Zuständen außer beim Gallenabschluß vom Darm (s. unten) kaum. Ich habe deswegen auch bei anderen Erkrankungen mit schweren Störungen der Fettresorption derartige Cholesterin-Belastungsversuche angestellt und fand dort ebenfalls entweder ein Ausbleiben der alimentären Cholesterinämie oder wenigstens eine starke Abschwächung derselben bei Fehlen einer sichtbaren alimentären Lipämie. Die untersuchten Fälle setzen sich zusammen aus schweren Herzinsuffizienzen, chronischen Gastroenteritiden mit Leber- und Milzschwellung und aus je einem Fall von Bauchfelltuberkulose und Bauchfellcarcinose. Die Cholesterinbestimmungen im Blut wurden bei diesen Kranken mit der WINDAUS-Methode ausgeführt.

Tabelle 9. Störungen der Cholesterinresorption.

Name	Diagnose	Cholesteringehalt des Serums						Beschaffenheit des Serums 4 Stunden nach der Belastung	Von 100 g Olivenöl im Stuhl wieder ausgeschieden g
		vor			4 Stunden nach				
		Belastung mit 5 g Cholesterin + 100 g Öl							
Ges. Chol. mg%	fr. Chol. mg%	Chol.-Ester mg%	Ges. Chol. mg%	fr. Chol. mg%	Chol.-Ester mg%				
K.	Normalfall	150	45	105	258	77	181	stark getrübt	6
Fr.	Perikarditis, Herzinsuffizienz	176	52	124	182	53	129	klar	36
Gr.	Pericarditis exsudativa, Cirrhose cardiaque	206	103	103	197	109	88	„	36
Ma.	Peritonitis tuberculosa	121	79	42	136	89	47	„	39,1
Mü.	Carcinoma recti mit peritonealer Aussaat	196	146	50	183	132	51	„	34,3
St.	Gastroenteritis mit hepatolienaler Reaktion	205	146	59	192	126	66	„	37

Auch bei Kranken mit Fettresorptionsstörungen geringeren Grades als den in der Tabelle aufgeführten, wurden die gleichen Belastungsversuche angestellt, doch war bei diesen der Nachweis einer gestörten Cholesterinresorption nicht sicher möglich.

In der Literatur liegen zahlreiche Beobachtungen über Senkungen des Gesamtcholesterinspiegels des Blutes bei über lange Zeit fortgesetzter cholesterinfreier Kost und bei chronischer Unterernährung vor (Literatur bei BÜRGER). Es liegt nahe, diese Hypocholesterinämien auf das mangelhafte Angebot von

Cholesterin mit der Nahrung zurückzuführen, wenn es auch schwierig ist, andere Faktoren, die zu einer Verminderung des Blutcholesterins führen könnten (geringe Verbrennung von Fett, WENDT) hierbei sicher auszuschließen. Bei schweren Störungen der Cholesterin- und Fettresorption, die sich über längere Zeit hinziehen, finden sich manchmal ebenfalls abnorm niedrige Cholesterinwerte im Blute, die ebenso wie die Hypocholesterinämien nach länger dauernder cholesterinärmer Kost, mit der dauernden mangelhaften Zufuhr von Cholesterin zusammenhängen könnten. Auch beim mechanischen Ikterus mit völligem Abschluß der Galle vom Darm wird die im weiteren Verlauf der Erkrankung einsetzende Abnahme des anfangs infolge der Rückstauung der Galle stark vermehrten freien Cholesterins (STEFF, ROSENTHAL und HOLZER) mit den bei diesen Kranken vorhandenen schweren Störungen der Fettresorption in Zusammenhang gebracht (WICHERT und RUSJAJEVA-OPARINA). Doch sind alle diese Befunde für den ursächlichen Zusammenhang von Cholesterinresorptionsstörung und Abnahme des Cholesterins im Blute vorläufig nicht beweisend, denn es gibt immer noch andere Erklärungsmöglichkeiten für die Abnahme des Cholesterins bei diesen Erkrankungen (mangelhafte Cholesterinsynthese). Ferner ist der Befund der Hypocholesterinämie bei den Erkrankungen mit schweren Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei weitem kein regelmäßiger, auch gibt es zahlreiche, ohne Resorptionsstörungen einhergehende Erkrankungen, die oft bisher ungeklärte Hypocholesterinämien aufweisen (Tuberkulose, Perniziöse Anämie).

Während beim Gesunden das Verhältnis Cholesterin zu Cholesterinestern im Blut ziemlich konstant ist, insofern als immer etwa 70% des Gesamtcholesterins verestert sind, finden sich in manchen krankhaften Zuständen starke Verschiebungen dieses Verhältnisses. Besonders bei den mit Ikterus einhergehenden Lebererkrankungen sinkt die prozentuale Beteiligung der Cholesterinester am Gesamtcholesterin durch einseitige Zunahme des freien Cholesterins infolge vermindertem Abfluß der Galle zum Darm stark ab. Außer diesen nur relativen Esterverminderungen sind aber auch absolute Abnahmen der Cholesterinester im Blut bei Leberkranken beschrieben worden. Diese absolute Verminderung der Cholesterinester im Blute Ikterischer ist von den Untersuchern verschieden erklärt worden. BÜRGER und HABS führten die Esterverminderung auf die beim Ikterus stark darniederliegende Fettresorption zurück und nahmen an, daß für die Veresterung des Cholesterins nicht genügend Fettsäuren zur Verfügung ständen, THANNHAUSER und SCHABER sahen in der Esterverminderung den Ausdruck einer Schädigung der esterifizierenden Kräfte der Leberzelle und WENDT brachte die Esterverminderung in Zusammenhang mit einer in der menschlichen Galle nachgewiesenen und beim Ikterus mit der Galle in das Blut zurückgestauten, cholesterinesterspaltenden Esterase. Aber auch ohne daß ein nennenswerter Ikterus vorliegt, sind absolute Verminderungen der Cholesterinester im Blut bekannt geworden, und zwar vor allem bei Lebercirrhosen, in einigen Fällen durch BÜRGER und HABS, THANNHAUSER und SCHABER und durch WENDT. Für die Erklärung dieser Verminderung der Cholesterinester haben BÜRGER und HABS auch bei der Lebercirrhose die bei diesen Kranken bestehenden schweren Fettresorptionsstörungen mit herangezogen. In Übereinstimmung hiermit hat WENDT an anderer Stelle über Cholesterinesterverminderung des Blutes nicht nur bei Lebercirrhosen, sondern

auch bei anderen Kranken mit lange bestehenden Fettresorptionsstörungen, so bei Herzinsuffizienzen, Bauchfellcarcinosen, Bauchfelltuberkulosen und Amyloidosis berichtet. Ein eindeutiger Beweis für den ursächlichen Zusammenhang von Resorptionsstörung und Cholesterinesterverminderung ist aber natürlich auch durch diese Befunde nicht gegeben. Dafür sind unsere Kenntnisse über den intermediären Cholesterinstoffwechsel noch zu gering.

VI. Zusammenfassung.

Im ersten Kapitel dieser Arbeit wurden die Vorgänge besprochen, die sich bei der Resorption der Neutralfette unter physiologischen Verhältnissen im Magen-Darmkanal abspielen. Nach unseren heutigen Kenntnissen steht es sicher, daß der weitaus größte Teil des Fettes vor der Resorption durch die Wirkung des Pankreassaftes in seine Bausteine aufgespalten wird, wobei die Galle durch Bildung einer auch bei der im Dünndarm herrschenden sauren Reaktion beständigen Emulsion die Wirkung des Pankreassaftes verstärkt. Die Resorption des bei der Spaltung gebildeten wasserlöslichen Glycerins bietet dem Verständnis keine Schwierigkeiten. Die bei der Spaltung entstehenden Fettsäuren werden nicht entsprechend der früheren Auffassung als Seifen resorbiert, da die Bildung von Seifen bei der sauren Reaktion im Dünndarm nicht möglich ist, sondern mit Hilfe der gekuppelten Gallensäuren als Fettsäuren-Gallensäuren-Additionsverbindungen, die herunter bis $p_H = 6,2$ stabil und diffusibel sind. Ein besonderer aktiver Anteil an der Resorption kommt den Darmzotten zu, die durch ihre Pumpfunktion die Resorption beschleunigen. Nach Aufnahme in die Epithelzellen der Darmschleimhaut zerfallen die Fettsäuren-Gallensäurenverbindungen infolge der in der Zelle herrschenden stärkeren sauren Reaktion wieder und Neutralfett wird gebildet. Ob vor dem Abtransport des Fettes in die Lymphräume der Darmzotten eine nochmalige Spaltung und spätere Resynthesierung desselben stattfindet, ist unbestimmt. Ferner ist noch nicht geklärt, ob ungespaltenes Fett überhaupt nicht resorbiert werden kann. Der Ort der lebhaftesten Resorption ist der Dünndarm, im Dickdarm wird unter physiologischen Verhältnissen kein Fett mehr resorbiert. Der größte Teil des Fettes (etwa 60%) wird durch den Ductus thoracicus dem Organismus als Neutralfett zugeführt, ein kleinerer Teil geht auch über die Pfortader. Die Ausnutzung der Fette im Darm richtet sich im wesentlichen nach ihrem Schmelzpunkt insofern, als leicht schmelzbare Fette besser resorbiert werden als schwer schmelzbare. Von dem Nahrungsfett werden höchstens bis zu 10% im Stuhl wieder ausgeschieden. Die Zusammensetzung des Stuhlfettes schwankt auch beim Gesunden sehr, der weitaus größte Teil ist gespalten. Der Schmelzpunkt des Stuhlfettes liegt beim Gesunden immer über dem des Nahrungsfettes und sinkt entsprechend der Schwere einer evtl. vorhandenen Resorptionsstörung. Nach Aufnahme des Fettes in das Blut steigt der Fettgehalt des Blutes stark an, wobei sich nicht nur Neutralfett und Fettsäuren, sondern auch Lecithin und Cholesterin vermehren. Der Höhepunkt des Fettanstieges findet sich etwa 4 Stunden nach der Aufnahme des Fettes. Das Blutserum ist zu dieser Zeit durch Hämoklonen getrübt.

Auch die Lipotide, Lecithin und Cholesterin werden vom Darm resorbiert. Das Lecithin wird vor der Resorption wie das Neutralfett in seine Bausteine

aufgespalten, die später wenigstens zum Teil wieder zu Lecithin resynthetisiert werden. Ob ungespaltenes Lecithin resorbiert wird, steht nicht fest, erscheint aber möglich. Das Cholesterin wird in nennenswerter Menge nur resorbiert, wenn andere Fette als Begleitstoffe vorhanden sind. Lecithin und Cholesterin werden ebenfalls zum größten Teil über den Ductus thoracicus resorbiert, zum Teil aber auch über die Pfortader. Im Ductus thoracicus sind etwa 70% des Cholesterins verestert. Nach der Resorption steigt der Lecithin- und Cholesterinspiegel des Blutes an. Gleichzeitig vermehrt sich auch das Neutralfett. Koprosterin und Dihydrocholesterin werden nicht resorbiert.

Bei der Besprechung der Störungen der Fettresorption wurde so vorgegangen, daß zuerst die Störungen der Fettresorption infolge Mangel an Pankreassekret, sodann die Störungen der Fettresorption infolge Mangel an Galle im Darm und zuletzt die Fettresorptionsstörungen infolge Störungen der Darmtätigkeit erörtert wurden.

Die Steatorrhoeen bei völliger Atrophie des Pankreas gehören zu den schwersten beobachteten Fettresorptionsstörungen. Bei verschiedenen Pankreaserkrankungen schwankt die Stärke der Fettresorptionsstörung jedoch erheblich zwischen kaum nachweisbaren Störungen und sehr hochgradigen mit Verlusten von über 80% des Nahrungsfettes. Demnach ist es nicht möglich, aus der Stärke einer Fettresorptionsstörung allein auf ihre pankreatogene Natur zu schließen. Charakteristisch für die pankreatogenen Steatorrhoeen ist dagegen in großem Maße die gleichzeitige Ausscheidung reichlicher Mengen unverdauter Muskelfasern, wenn auch vereinzelt pankreatogene Fettresorptionsstörungen ohne Störungen der Eiweißverdauung vorkommen. Der größte Teil des im Stuhl vermehrt ausgeschiedenen Fettes besteht bei den Pankreaserkrankungen aus Neutralfett, der geringere gespaltenen Teil vorwiegend aus freien Fettsäuren. Für die Diagnose einer pankreatogenen Steatorrhoe sind jedoch auch diese Angaben nicht sicher zu verwerten, da bei Pankreaserkrankungen auch eine weitgehende Aufspaltung des Stuhlfettes beobachtet ist, und da umgekehrt Steatorrhoeen anderer Ätiologie manchmal mit einer verminderten Aufspaltung des Stuhlfettes einhergehen. Die Diagnose der pankreatogenen Natur einer Steatorrhoe ist also auf Grund des Stuhlbefundes allein nicht immer möglich. Hierfür müssen andere Untersuchungsmethoden mit herangezogen werden (Fermentbestimmungen im Duodenalsaft, in Blut und Harn, Blutzuckerkurve usw.). Besondere Aufmerksamkeit wurde der Frage gewidmet, ob das Pankreas nur durch sein äußeres fettspaltendes Sekret oder auch durch ein inneres, die Fettresorption förderndes Inkret Einfluß auf die Fettresorption besitzt. Nach manchen Angaben der Literatur sollte das Fett auch bei völligem Pankreasschwund bereits im Dünndarm und zwar durch Bakterien gespalten werden. Daß es nicht auch resorbiert würde, sollte auf den gleichzeitigen Verlust eines inneren Inkretes zurückgeführt werden. Am pankreaslosen Hund konnte jedoch gezeigt werden, daß das Fett im Dünndarm nicht gespalten wird, sondern daß eine Spaltung unter diesen Bedingungen erst im Dickdarm stattfindet. Wird dagegen durch große Dosen Pankreon das Fett schon im Dünndarm gespalten, so wird es auch resorbiert. Ferner kann der pankreaslose Hund Ölsäure gut resorbieren. Die Existenz eines inneren auf die Fettresorption wirkenden Inkretes des Pankreas konnte somit abgelehnt werden. Die weitgehende Spaltung des Stuhlfettes mancher Fälle von Pankreaserkrankungen findet durch Bakterien somit erst im Dickdarm

statt. Die Angaben anderer Autoren, daß nach Exstirpation des Pankreas die Fettresorptionsstörungen größer seien als nach einfacher Unterbindung der Ausführungsgänge, wurden bereits von anderer Seite als unrichtig erkannt. Die Fettresorptionsstörungen der Pankreaserkrankungen sind somit lediglich durch Verminderung oder Fehlen des äußeren fettspaltenden Sekretes bedingt.

Bei vollständigem Abschluß der Galle vom Darm wurden in eigenen Untersuchungen Fettverluste bis zu 73%₀ des Nahrungsfettes gefunden. Diese Werte stimmen mit den von Pädiatern beschriebenen hohen Fettverlusten bei kongenitaler Atresie oder angeborenem Fehlen der Gallengänge gut überein. Es liegen aber auch Beobachtungen über viel geringere Fettverluste (45%₀) beim kompletten Ikterus vor. Zur Erklärung des starken Wechsels in der Intensität der Resorptionsstörungen muß daran gedacht werden, daß Fettsäuren auch ohne Hilfe der Gallensäuren resorbiert werden könnten, indem sie sich im Darminhalt selbst lösen. Ferner erscheint es möglich, daß beim kompletten Ikterus Gallensäuren durch die Darmschleimhaut in den Darm ausgeschieden werden. Nach Choledochus-Unterbindung ließen sich beim Hunde noch am 8. Tage reichlich Gallensäuren im Dünndarm nachweisen. Es wurde betont, daß für die Diagnose eines kompletten Ikterus die negative Sublimatprobe im Stuhl nicht genügt, sondern daß die Untersuchung des Duodenalsaftes vorgenommen werden muß.

Bei der Untersuchung von Basedowkranken wurden Fettresorptionsstörungen nur bei den an Durchfällen leidenden Kranken gefunden. Die Fettresorptionsstörungen, die Fettverluste von 50%₀ der Ölzulage von 100 g erreichten, wurden mit der bei diesen Fällen vorhandenen Steigerung der Dünndarmperistaltik erklärt. Auch sekundär sich entwickelnde enteritische Prozesse müssen in einigen Fällen zur Erklärung mit herangezogen werden. Die Annahme anderer Autoren, daß die Fettresorptionsstörungen mancher Fälle von Basedow durch thyreoogen bedingte Störungen der inneren auf die Fettresorption wirkenden Sekretion des Pankreas zu erklären seien, konnte abgelehnt werden, da das Pankreas ein derartiges Inkret nicht besitzt. Ob direkte Beziehungen zwischen Schilddrüse und äußerer Pankreassekretion bestehen, wie man dies nach einigen seltenen Fällen von Basedow mit durch Insuffizienz der äußeren Pankreassekretion bedingten Fettresorptionsstörungen vermuten könnte, ist unentschieden.

Bei Patienten mit dem Krankheitsbilde der intestinalen Gärungsdyspepsie wurden Fettverluste von 15—40%₀ der verwandten Ölzulage gefunden. Die genaue Untersuchung konnte krankhafte Veränderungen an Leber, Gallenblase und Pankreas, wie insbesondere Funktionsstörungen der Leber und des Pankreas hinsichtlich Gallensäuren- und Fermentproduktion mit Sicherheit ausschließen. Die gastrooskopische, röntgenologische und bakteriologische Untersuchung ergab dagegen Veränderungen am Magen-Darmkanal, die nur als eine chronische Gastroenteritis gedeutet werden konnten. Demnach sind auch die Fettresorptionsstörungen dieser Kranken durch die dem Krankheitsbilde zugrunde liegende chronische Entzündung der Magen-Darmschleimhaut und die hierdurch bedingte Beschleunigung der Darmperistaltik verursacht.

Desgleichen sind die nach ausgedehnten Magen- und Dünndarmresektionen, wie nach Gastroenterostomien gefundenen Fettresorptionsstörungen als Folge der sich nach solchen Eingriffen häufig entwickelnden Gastroenteritiden anzusehen. Auch den schweren Fettresorptionsstörungen der Sprue scheint

eine chronische Gastroenteritis zugrunde zu liegen. Auf die Bedeutung der Vitamine für die Resorption wird hingewiesen. Die Fettresorptionsstörungen beim Darmamyloid sind ebenfalls durch die Veränderungen der Darmwand und die dadurch bedingte Passagebeschleunigung zu erklären.

Bei Herzinsuffizienzen mit allgemeiner Stauung im venösen Kreislauf fanden sich Fettresorptionsstörungen bis zu 36% der verwandten Ölzulage, bei Pfortaderstauungen anderer Genese, ferner bei Bauchfelltuberkulose und Carcinose solche bis zu 40%. Bei letzteren Erkrankungen kommt zu den durch die Pfortaderstauung bedingten Veränderungen der Darmschleimhaut für die Erklärung der Resorptionsstörungen noch die Verlegung der abführenden Lymphbahnen hinzu.

Bei Lebercirrhosen fanden sich Fettresorptionsstörungen von 30—90% nach der Öl-Cholesterinbelastung. Veränderungen des Pankreas konnten als Ursache dieser Resorptionsstörungen nach klinischen und autoptischen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Auch eine infolge Reduktion des Leberparenchyms hinsichtlich des Gallensäuregehaltes minderwertige Galle konnte durch quantitative Gallensäurebestimmungen im Duodenalsaft unwahrscheinlich gemacht werden. Einen Einfluß auf die Stärke der Fettresorptionsstörungen hat dagegen zweifellos die bei den Lebercirrhosen oft vorhandene Pfortaderstauung. Doch stellt letztere nicht die eigentliche Ursache dar. Auf Grund unserer Untersuchungen an Kranken mit einfachen chronischen Gastroenteritiden, ferner mit Gastroenteritiden mit geringen Leber- und Milzschwellungen bis zu histologisch festgestellten präcirrhotischen Veränderungen an Leber und Milz haben wir das Recht, auch die bei Lebercirrhosen gefundenen gleichen Veränderungen des Magen-Darmkanals als durch eine Gastroenteritis bedingt anzusehen. Somit dürften nicht nur die Fettresorptionsstörungen der chronischen Gastroenteritis mit und ohne hepatolienale Reaktion, sondern auch die der echten Lebercirrhose durch die entzündlichen Veränderungen der Magen-Darmschleimhaut hervorgerufen sein. Ganz die gleichen Veränderungen des Magen-Darmkanals und die gleichen Fettresorptionsstörungen fanden sich ferner bei dem Krankheitsbilde der Hypoleukia splenica bzw. spleno-hepatica. Auch hier dürfte die Gastroenteritis die Ursache der Fettresorptionsstörungen darstellen.

Bei Kranken mit perniziöser Anämie fanden sich ebenso wie bei der unkomplizierten Achylia gastrica in der Regel keine Fettresorptionsstörungen. Waren dagegen enteritische Prozesse nachweisbar, wie sie sich bei Achylien infolge Ausfalls der Magenfunktion manchmal entwickeln, so wurden Fettresorptionsstörungen bis zu 35% nach Ölbelastung gefunden.

Durch Verabfolgung großer Dosen Pankrophorin lassen sich nicht nur pankreatogene Fettresorptionsstörungen bessern, sondern auch Fettresorptionsstörungen anderer Ätiologien.

Störungen der Cholesterinresorption finden sich bei den meisten schweren Störungen der Fettresorption, so bei Lebercirrhosen, chronischen Gastroenteritiden, Herzinsuffizienzen, Bauchfelltuberkulosen und -carcinosen. Bei über lange Zeit bestehenden Störungen der Fettresorption finden sich häufig Verminderungen des Gesamtcholesterinspiegels oder auch nur der Cholesterinester des Blutes, die vielleicht als Folge der Resorptionsstörungen anzusehen sind.

V. Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper¹.

Von

HERMANN BENNHOLD-Hamburg².

Mit 22 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln.

Inhalt.

	Seite
Literatur	275
Einleitung	287
Zahlenmäßige Daten über die Beschaffenheit der Serumeiweißkörper (Eiweißgehalt, Oberfläche, Molekulargewicht, onkotischer Druck, Einteilung in Albumine und Globuline).	287
Trennungsmethoden und Unterscheidungsmerkmale der Albumine und Globuline	289
Über die Entstehung der Serumeiweißkörper	292
Ablehnung der MOLLschen Hypothese (Genese direkt aus Nahrungseiweiß) S. 292.	
Ablehnung der Hypothese von HERZFELD und KLINGER (Genese aus Zerfallseiweiß) S. 293. — Ablehnung der Anschauung von H. C. FREY (Genese aus den Thrombocyten) S. 297. — Die auffallenden Bluteiweißbilder bei Myelom weisen vielleicht auf bestimmte Knochenmarkszellen als Ursprungsstätten hin S. 300.	
<i>Über die Funktion der Serumeiweißkörper.</i>	
Das Wesen einer Transportfunktion, demonstriert an den Blutzellen.	300
Bisherige Ansichten über die Funktion der Serumeiweißkörper	301
Die Funktion der Serumeiweißkörper als Nährlösung wird als unzureichende Erklärung abgelehnt S. 301. — Die Funktion als Pufferlösung wird als unzureichend abgelehnt S. 302. — Die wichtige Funktion als Lösungsmittel wird anerkannt S. 302. — Bildung von Antikörpern gehört in das Gebiet der pathologischen Physiologie S. 302. — Kolloidosmotischer Druck stellt eine wichtige, aber nicht die alleinige Funktion der Serumeiweißkörper dar S. 303. — Ein tonisierender Einfluß der Serumeiweißkörper auf die Gefäßmuskeln nach WESTPHAL erscheint noch nicht genügend bewiesen S. 304.	
<i>Eigene Versuche.</i>	
Serum-Eiweiß-Sol bindet zahlreiche saure und auch basische Farbstoffe	305
Serum-Eiweiß-Sol uniformiert das Diffusionsvermögen saurer und basischer Farbstoffe in Gelatine-Gallerte	308
Serum-Eiweiß-Sol uniformiert auch die Wanderung saurer und basischer Farbstoffe im elektrischen Feld	310
Zusatz von gallensauren Salzen kann die Bindung von Farbstoffen an die Serumeiweißkörper lösen (vgl. S. ROSENTHAL)	311
Bestimmung des Farbstoffbindungsvermögens (dem Naphtholgelb S gegenüber) bei Seren verschiedenster Krankheiten	312

¹ Habilitationsschrift.

² Aus der I. medizinischen Abteilung des Allg. Krankenhauses St. Georg-Hamburg (Direktor: Professor Dr. C. HEGLER) und aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg (Direktor: Professor Dr. A. BORNSTEIN).

	Seite
Parallelismus von vermindertem Farbstoffbindungsvermögen in vitro und beschleunigter Farbstoffausscheidung nach intravenöser Applikation in vivo bei Nephrosen	313
Nur die Albumine binden die wasserlöslichen Farbstoffe (Elektrodialyseversuche, genuines Myelomserum, Diagramm von Albumingehalt und Farbstoffbindungsvermögen)	316
<i>Können diese Farbstoffversuche wirklich als Modellversuche für normale Funktionen der Serumeiweißkörper angesehen werden?</i>	318—356
Kritik der vorhandenen Methoden für den Nachweis von Bindungen an Eiweißsole	318
Elektrometrische Methode S. 319. — Vivodialyse S. 319. — Der Liquor cerebrospinalis (und ebenso das Kammerwasser) darf nicht als unverändertes Blutdialysat angesehen werden S. 321. — Einfache Dialyse S. 324. — Kompensationsdialyse S. 324. — Elektrodialyse S. 325. — Ultrafiltration S. 325. — Fällungsmethoden S. 325. — Eigene Methode der „Entmischung durch Kataphorese“ S. 327. — Entmischung von Albuminen und Globulinen durch Kataphorese S. 335.	
Gehen auch Stoffe, die im Körper heimisch sind oder als Medikamente einverleibt werden, Bindungen mit den Serumeiweißkörpern ein?	336
Quantitative Bindung des <i>Bilirubins</i> an die Albumine.	336
Diffusion von Ikerusserum in 5%ige Gelatine S. 336. — Elektrodialyseversuche S. 336. — Kataphoreseversuche S. 337. — Auseinandersetzung mit scheinbar widersprechenden allgemein bekannten Beobachtungen: Bilirubinurie S. 339. — Allgemeiner Ikterus S. 339. — Zwischen Bilirubinen, welche die direkte und solchen, die die indirekte Diazoreaktion geben, läßt sich kein Unterschied in der Bindung an Serumeiweiß zeigen S. 340. — Diskussion der vorhandenen Literatur S. 340.	
Bindung des <i>Cholesterins</i> an die Globuline	342
Literatur S. 342. — Gelatine-Überschichtungsversuch S. 343. — Kataphoreseversuch (Kontrastfärbung: Anfärben des Cholesterins mit kolloidalem Sudanrot, Anfärben der Albumine mit Naphtholgelb S) S. 343. — Kataphoreseversuch bei $p_H = 5,0$ S. 347.	
Gehen <i>nach Mitteilungen der Literatur</i> auch sonst noch biologisch wichtige Substanzen Bindungen mit den Serumeiweißkörpern ein?	348
Calcium S. 348. — Kalium S. 349. — Natrium S. 350. — Magnesium S. 350. — Eisen S. 350. — Chlor S. 350. — Phosphate S. 351. — Harnsäure S. 351. — Jod S. 352. — Rhodan S. 352. — Gallensaure Salze S. 353. — Seifen S. 353. — Urobilinogen S. 353. — Zucker S. 353. — Phosphatide S. 356. — Natrium salicylicum S. 357. — Pyramidon S. 358. — Äther und Chloroform S. 358. — Alkaloide (Pilocarpin, Cocain, Atropin, Morphin) S. 358. — Strychnin S. 359. — Chinin S. 359. — Salvarsan S. 359. — Germanin S. 361. — Antimonpräparate S. 362. — Wismutpräparate S. 362.	
Welche <i>Allgemeinbeobachtungen</i> sprechen für eine Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper?	363
Die Leber kann offenbar die Bindung von Substanzen an die Serumeiweißkörper lösen. Ein großer Teil der von den Serumeiweißkörpern gebundenen Substanzen findet sich eiweißfrei in der Galle wieder	364
Ähnliches läßt sich von der Niere zeigen (STARLINGS Herz-Lungen-Nierenpräparat); sie „hängt“ Bilirubin und Eosin von den Serumeiweißkörpern „ab“	365
Notwendigkeit der Vehikelfunktionen im Organismus (Länge der Capillarwege)	367
Änderung der Serumeiweißkörper wirkt sich als veränderte Ausscheidungsgeschwindigkeit vital eingespritzter Farbstoffe aus	369
Einfluß von Serumeiweißkörperzusammensetzung auf die Verträglichkeit von Medikamenten und von Calciumverbindungen	370
Die pathologischen Änderungen der Serumeiweißkörper lassen sich in manchen Fällen auffassen als Ausschwemmung oder Bildung von Vehikeln zum Abtransport von schädigenden Substanzen (Cholesterin, Bilirubin, lipoidlösliche Substanzen)	371

Die Kohlenoxydvergiftung scheint ein Beispiel einer „typischen“ Vehikelkrankheit zu sein	372
Anneliden und andere niedere Tiere haben für den Sauerstofftransport statt cellullärer Vehikel flüssiges, ungeformtes Hämoglobin im Blute. Vehikelfunktionen sind also keineswegs unbedingt an die Existenz cellullärer Elemente gebunden	373
Zusammenfassung der Ergebnisse	373

Literatur.

- ABDERHALDEN, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1915.
- P. BERGELL u. T. DOERPINGHAUS: Die Kohlehydratgruppe des Serumglobulins, des Serualbumins und des Eieralbumins. Z. physiol. Chem. **41**, 530 (1904).
- FUNK u. LONDON: Weiterer Beitrag zur Frage der Assimilation des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus. Z. physiol. Chem. **51**, 269 (1907).
- u. SAMUELY: Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus. Z. physiol. Chem. **46**, 193 (1906).
- ABEGG, R. u. W. GAUSS: Beiträge zur Theorie der direkten Bestimmungsmethode von Ionenbeweglichkeiten. Z. physik. Chem. **40**, 737 (1902).
- ABEL, ROWNTREE u. TURNER: II. Some constituents of the blood. J. of Pharmacol. **5**, 275, 611 (1914).
- ADLER, E. u. L. STRAUSS: Beitrag zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Blutserum, I—IV. Z. exper. Med. **44**, 1 (1925).
- ALBRECHT, H. U. u. A. VON BROCHOWSKI: Über die Bedeutung der Serumeiweißkörper für Tonusschwankungen der Gefäßmuskulatur. Z. klin. Med. **107**, 256 (1928).
- ARNDT, A. u. E. A. HAFNER: Über die Refraktion der Serumeiweißkörper und die Individualität von Albumin und Globulin. Biochem. Z. **167**, 44 (1926).
- ASCHENBRENNER, M.: Strömungs-Doppelbrechung und Thixotropie bei Aluminiumhydroxydsolen. Z. physik. Chem. **127**, 415 (1927).
- AUGSBERGER, A.: Ultrafiltration und Kompensationsdialyse. Ein Beitrag zur Frage der Ionenbindung im Blutserum. Erg. Physiol. **24**, 618 (1925).
- BAERE, L. J. DEL: Das Schicksal des Neosalvarsans im menschlichen Körper nach intravenöser Injektion. Die Ausscheidung mit Urin und Faeces. 2. Mitt.: Über den Konzentrationsabfall des Neosalvarsans im Blute. Die Ausscheidung durch Galle und Darm. Z. exper. Med. **48**, 31 (1925).
- Die Ausscheidung des Neosalvarsans durch das reticulo-endotheliale System und die dabei auftretenden blockierende Wirkung. Wien. klin. Wschr. **1925**, 1130.
- BANG, J.: Über die Labwirkung des Blutserums. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **5**, 395 (1904).
- Chemie und Biochemie der Lipide. Wiesbaden 1911.
- BARKHAHN, G.: Eisenstudien. 1. Mitt. Zur Frage der Einwirkung von Verdauungsfermenten auf das Hämoglobineisen. Z. physiol. Chem. **148**, 124 (1925).
- Eisenstudien. 2. Mitt.: Über das leicht abspaltbare Bluteisen und sein Verhältnis zum Hämoglobin. Z. physiol. Chem. **171**, 179 (1927).
- Eisenstudien. 3. Mitt.: Die Verteilung des leicht abspaltbaren Eisens zwischen Blutkörperchen und Plasma und sein Verhalten unter experimentellen Bedingungen. Z. physiol. Chem. **171**, 194 (1927).
- BARRENSCHEEN, H. K. u. L. MESSINER: Zur chemischen Charakterisierung der Serumproteine. Biochem. Z. **209**, 251 (1929).
- BAUER, H.: Kolloidchemische Studien in der Salvarsanreihe. Zur Kenntnis des Silber-salvarsannatriums. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. **1919**, 45.
- u. E. STRAUSS: Über die Bindung komplexer Wismutsalze im Serum. Z. physiol. Chem. **149**, 19 (1925).
- BECHHOLD, H.: Strukturbildung in Gallerten. Z. physik. Chem. **52**, 185 (1905).
- Kolloidstudien mit der Filtrationsmethode. Z. physik. Chem. **60**, 257 (1907).
- Die Kolloide in Biochemie und Medizin. Leipzig: Theodor Steinkopff 1929.
- u. ZIEGLER: Die Beeinflußbarkeit der Diffusion in Gallerten. Z. physik. Chem. **56**, 105 (1906).

- BELTZ: Über systematische Blutplättchenuntersuchungen bei Nephritisämie (Vortrag). Dtsch. med. Wschr. **1922**, 211.
- BENNHOLD, H.: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. Münch. med. Wschr. **1922**, 1537.
- Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei Amyloidosis. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 32 (1923).
- Über die Adsorptionsfähigkeit der Serumkolloide tubulär Nierenkranker gegenüber Farbstoffen. Z. exper. Med. **49**, 71 (1925).
- Über den Einfluß von Serum auf die Diffusion saurer Farbstoffe in Gelatine-Gelee. Kolloid-Z. **43**, 328 (1927).
- Über den Einfluß von Serumeiweiß auf Diffusionsvorgänge. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1928.
- Über die Funktion der Serumeiweißkörper im tierischen Organismus. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1929.
- Über die Anpassung der Serumeiweißkörper an die Transportnotwendigkeiten im kranken Organismus. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1930.
- Über die Bindung des Cholesterins an die Globuline; zugleich ein weiterer Beitrag zur Funktion der Serumeiweißkörper. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1931.
- VON BERGMANN, G.: Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbesondere der Alkohol-Ätiologie der Cirrhose. Klin. Wschr. **1927**, 776.
- BERNHARD, A. u. J. J. BEAVER: The electro dialysis of human bloodserum. J. of biol. Chem. **69**, 113 (1926).
- BEUTNER, R.: The binding power of serum for drugs tested by a new in vitro method. J. of Pharmacol. **25**, 365 (1925).
- BIELING, R. u. R. WEICHBRODT: Austauschbeziehungen zwischen Blut, Liquor und Gehirn. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 551.
- BIERRY, H.: Sur la nature des matières sucrées du sang. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 431 (1928).
- Sur la nature du sucre protéidique dans le plasma sanguin du cheval. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1837 (1928).
- u. A. RAUC: Recherches sur les variations de la glycémie protéidique pendant la réfrigération et le réchauffement. C. r. Soc. Biol. Paris **77**, 146 (1914).
- BLUM, R.: Vom Rhodangehalt im Serum und Liquor cerebrospinalis. Z. klin. Med. **107**, 61 (1928).
- BORCHARDT, H.: Über das Vorkommen von Gallensäuren beim Ikterus und dem Icterus dissociatus. Klin. Wschr. **1922**, 988; Diss. Berlin 1922.
- BRAUER, L.: Untersuchungen über die Leber. Z. physiol. Chem. **40**, 182 (1903).
- BRUGSCH, TH.: Zur Frage der Gicht. Med. Klin. **18**, 553 (1922).
- u. H. HORSTERS: Syncholie und Syncholica. 1. Mitt.: Über die Ausscheidung künstlicher Farbstoffe durch Galle und Harn nach Tierversuchen. Arch. f. exper. Path. **124**, 129 (1927)
- BÜRKER, H.: Studien über die Leber. I. Experimentelle Untersuchungen über den Ort der Resorption in der Leber. Pflügers Arch. **83**, 241 (1901).
- BUFANO: Sulla questione dell' essistenza dello zucchero combinato nel sangue. Arch. Farmacol. sper. **40**, 235 (1925).
- BUXTON u. TEAGUE: Die Agglutination in physikalischer Hinsicht, IV. und V. Z. physik. Chem. **60**, 483 (1907).
- Die gegenseitige Ausflockung von Kolloiden. Z. physik. Chem. **62**, 287 (1908).
- VON BUZAGH, A.: Über die Strömungsdoppelbrechung und Thixotropie der Bentonid-Suspensionen. Kolloid-Z. **47**, 223 (1929).
- BYWATERS, H. W. u. C. S. TASHER-DOUGLAS: On the real nature of the so-called artificial globuline. J. of Physiol. **47**, 149 (1913).
- CALIFANO, L.: Untersuchungen über die Speicherung im reticulo-endothelialen System mit kolloidalem Wismut. Krkh.forschg **6**, 77 (1928).
- CAMERON, A. T. u. V. H. K. MOORHOUSE: The tetany of parathyroid deficiency and the calcium of the blood and cerebrospinal fluid. J. of biol. Chem. **63**, 687 (1925).
- CAMMIDGE, P. J.: Insulin and diabetes. Brit. med. J. **1923** I, 787.
- DE CASTRO, UGO: Blut-Liquorschranke und Bilirubin bei Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 176 (1931).

- CHABANNIER, H., M. LEBERT u. LOBO-ONELL: De l'état de l'acide urique dans le serum sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris 87, 1269 (1922).
- — — De l'adsorption du salicylate de soude par le serum sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris 88, 178 (1923).
- — — De l'adsorption de l'ion salicylique par le serum sanguin in vivo. Du mode de secretion de l'ion salicylique par le rein. C. r. Soc. Biol. Paris 88, 608 (1923).
- CHICK, H.: Biochemic. J. 8, 404, 419 (1914). Im Original nicht zu erhalten, zitiert nach M. SPIEGEL-ADOLF.
- COLLANDER, R.: Über die Durchlässigkeit der Kupferferrocyanidniederschlagsmembran für Nichtelektrolyte. Kolloidchem. Beih. 19, 72.
- Über die Durchlässigkeit der Kupferferrocyanidmembran für Säuren nebst Bemerkungen über die Ultrafilterfunktion des Protoplasmas. Kolloidchem. Beih. 20, 273.
- COLLIER, W. A.: Zur Biochemie von Bayer 205. Z. exper. Med. 54, 606 (1927).
- CONDORELLI, L.: Sul meccanismo dell'ipoglicemia insulinica. Policlinico 32, 317 (1925).
- COQUIN, R.: A propos de l'adsorption du salicylate de soude par le serum sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1259 (1923).
- CORIN u. ANSIAUX: Untersuchungen über Phosphorvergiftung. Jber. Tierchem. 24.
- CSAPO, J. u. J. FAUBL: Calciumgehalt der Serumeiweißfraktionen. Biochem. Z. 150, 509 (1924).
- CULLEN, G. E. u. H. W. ROBINSON: The normal variations in plasma hydrogen ion concentration.
- CUSHNY, A. R.: The colloid-free filtrate of serum. J. of Physiol. 53, 391 (1920).
- DELAVILLE u. RICHTER-QUITTNER: Sur l'état physique du sucre du sang. C. r. Soc. Biol. Paris 91, 595 (1924).
- DENNISON, R. B.: Beiträge zur direkten Messung von Überführungszahlen. Z. physik. Chem. 44, 575 (1903).
- DHÉRÉ, CH.: Die Elektrodialyse in der Biochemie. Kolloid-Z. 41, 243 (1927).
- DISCHE, Z.: Über die Natur des eiweißgebundenen Blutplasmazuckers. Biochem. Z. 201, 74 (1928).
- DÖRR u. BERGER: Über das Verhältnis der Fraktionsspezifität zur Artspezifität bei den Eiweißkörpern der Blutsera. Z. Hyg. 26, 258 (1922).
- EICHHOLZ, A.: The hydrolysis of proteids. J. of Physiol. 23, 163 (1898).
- EILBOTT, W.: Funktionsprüfung der Leber mittels Bilirubinbelastung. Z. klin. Med. 106, 529 (1927).
- ENGEL, L. u. WO. PAULI: Die Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit von Kolloidionen in elektrischen Felde. Z. physik. Chem. 126, 247 (1927).
- ENGELHARDT, W.: Die Ausscheidung des Wismuts aus dem menschlichen Organismus unter Berücksichtigung der Bedeutung für die Therapie der Syphilis bei verschiedenen Anwendungsarten und Präparaten. Arch. f. Dermat. 156, 1 (1928).
- EPSTEIN, A.: A contribution to the study of the chemistry of blood serum. J. of exper. Med. 16, 719 (1912).
- Über Diabetes albuminuricus, die sogenannte chronische Nephrose. Arch. Verdgskrkh. 44, 31 (1928).
- ETTISCH, G. u. W. EWIG: Zur Elektrodialyse des Serums. Biochem. Z. 195, 175 (1928).
- — Zur Technik der Elektrodialyse, insbesondere der Mikroelektrodialyse. Biochem. Z. 200, 250 (1928).
- EUFINGER, H.: Die Bedeutung der Kolloidstruktur für die Schwangerschaft. Dtsch. med. Wschr. 1928, 1204.
- FANCONI, G.: Zur Frage des sogenannten künstlichen Globulins. Biochem. Z. 139, 321 (1923).
- v. FARKAS, G.: Studien über den kolloidosmotischen Druck des Serums. Z. exper. Med. 53, 666 (1927).
- FEIGL, J. u. E. QUERNER: Bilirubinämie. Z. exper. Med. 9, 153 (1919).
- v. FELLEBERG, TH.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. Erg. Physiol. 25, 176 (1926).
- FOLIN, O. u. W. DENIS: Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis, Pap. 6. On uric acid, urea and total non-protein nitrogen in human blood. Quantitative studies in syphilis from a clinical and biological point of view. XI. Partition of arsenic in serum and clot after intervenious administration of salvarsan, neosalvarsan and silversalvarsan. J. of biol. Chem. 14, 29 (1913).

- FORDYCE, I. A. u. I. ROSEN: Quantitative studies in syphilis from a clinical and biological point of view. *Amer. J. Syph.* 8, 193 (1924).
- FORRAI, E. u. R. SIVO: Physikalisch-chemische Eigenschaften des Bilirubins in Körperflüssigkeiten. *Biochem. Z.* 189, 162 (1927).
- FRAENKEL, S. u. C. JELLNER: Über die sogenannte Kohlehydratgruppe im Eiweiß (Darstellung der Glucosamin-Mannose). *Biochem. Z.* 185, 392 (1927).
- FRANKENTHAL, K.: Über die Beziehungen der Serumlipoide zu den Eiweißfraktionen. *Z. Immun.forsch.* 42, 501 (1925).
- FREUND, E.: Zur Kenntnis der Bindung von Rhodan an Serumeiweißfraktionen (Vortrag). *Klin. Wschr.* 1930, 715.
- FREUNDLICH, H.: *Capillar-Chemie*. Leipzig 1923.
- Über Thixotropie. *Kolloid-Z.* 46, 289 (1928).
- u. FARMER-LOEB: Harnsaures Natrium als Kolloidelektrolyt. *Biochem. Z.* 180, 141 (1926).
- u. W. RAWITZER: Über die Thixotropie in konzentriertem Eisenoxydsol. *Kolloidchem. Beih.* 25, 231 (1927).
- u. K. SOELLNER: Über die Beeinflussung der Thixotropie des Eisenoxydsols durch schwerlösliche Stoffe. *Kolloid-Z.* 44, 309 (1928).
- R. STERN u. H. LOCHER: Kolloidchemische Beobachtungen an Salvarsan und Neosalvarsan. *Biochem. Z.* 138, 307 (1923).
- FREY, H. C.: Thrombopoese und Immunität. Ein Beitrag zur Herkunft der grobdispersen Bluteiweiße und zur Lehre der Antikörperbildung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 162, 1 (1929).
- FRIEDEMANN, U.: Zitiert in Oppenheimers Handbuch der Biochemie, Bd. 3, S. 283. 1909.
- Zur Frage der Diffusibilität des Fluoresceins. *Med. Klin.* 1909, 1286. (Vortrag.)
- FRISCH, J., Wo. PAULI u. E. VALKÓ: Untersuchungen an elektrolytfreien wasserlöslichen Proteinen. 5. Mitt.: Säureproteine. Donnan-Gleichgewicht und kolloidales Verhalten der Eiweißkörper. *Biochem. Z.* 164, 401 (1925).
- FÜRTH, R.: Zur physikalischen Chemie der Farbstoffe. I. Eine neue Methode zur Bestimmung der elektrischen Ladung der Farbstofflösung. *Kolloid-Z.* 37, 200 (1925).
- u. O. BLÜH: Untersuchungen einiger physikalischer Eigenschaften des alkoholhaltigen Serums. *Biochem. Z.* 146, 198 (1924).
- u. R. KELLER: Dielektrizitätskonstante des alkoholhaltigen Serums. *Biochem. Z.* 141, 187 (1923).
- GARDNER, ADDYMAN u. GAINSBOROUGH: Studies on the cholesterol content of normal human plasma. II. Attraction of the proteins of the plasma for sterols. *Biochemic. J.* 21, 141 (1927).
- GASSMANN, F. K.: Über die Verteilung des Gallenfarbstoffes im Organismus. *Z. klin. Med.* 114, 475 (1930).
- GEILL, T.: Über den Gehalt an Albumin und Globulin im Blutserum unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Klin. Wschr.* 1927, 220.
- Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin im Blut und Harn bei Nierenkranken. *Z. klin. Med.* 110, 334 (1929).
- GELLHORN: *Das Permeabilitätsproblem*. Berlin: Julius Springer 1929.
- GIEMSA, G. u. W. WEISE: Über weitere chemotherapeutische Studien mit Wismut und über ein hierbei gefundenes antiluetisch hochwirksames Bismutyltartrat. *Klin. Wschr.* 1923, 1258.
- GLASMANN, B.: Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers. Eine Vereinfachung meiner colorimetrischen Mikromethode zur Bestimmung des freien Blutzuckers. II. Mitt.: Über den Gesamtzuckerwert des Blutes, über die Verteilung des freien und des Proteinzuckers auf Plasma und Blutkörperchen bei Gesunden und Diabetikern und über den Mechanismus der Insulinhyperglykämie. *Z. physiol. Chem.* 158, 113 (1926).
- GOLLWITZER-MEIER, K.: Die Puffereigenschaft der Serumeiweißkörper. *Biochem. Z.* 163, 470 (1925).
- GRAHAM, TH.: Anwendungen der Diffusion der Flüssigkeiten zur Analyse. *Liebigs Ann.* 121, 1 (1862).
- GREVENSTUCK, A.: Über den freien und gebundenen Zucker in Blut und Organen. *Erg. Physiol.* 28, 1 (1929).
- GUDZENT: Das Harnsäureproblem in der Medizin. *Z. klin. Med.* 99, 21 (1924).
- u. KEESER: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht. *Z. klin. Med.* 94, 1 (1922).

- GÜNDELL, H. v. u. J. JACOBI: Über den Austausch von Bilirubin zwischen Blut und Liquor. Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 215 (1930).
- GULLAUMIN, CL.: Sur le dosage et la constitution d'une fraction de l'acide urique sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 258 (1922).
- GUTZEIT: Über die Verteilung der Albumine und Globuline im tierischen Organismus. Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 238 (1924).
- DE HAAN, J.: The renal function as judged by the excretion of vital dye-stuffs. J. of Physiol. **56**, 444 (1922).
- Die Speicherung saurer Farbstoffe in den Zellen mit Beziehung auf die Probleme der Phagocytose und der Zellpermeabilität. Pflügers Arch. **201**, 393 (1923).
- u. S. VAN CREFFELD: Über die Wechselbeziehungen zwischen Blutplasma und Gewebeflüssigkeiten, insbesondere Kammerflüssigkeit und Cerebrospinalflüssigkeit; I. Zuckergehalt und die Frage des gebundenen Zuckers. Biochem. Z. **123**, 190 (1921).
- — II. Durchlässigkeit für Fluorescein und Jodsalze. Biochem. Z. **124**, 172 (1921).
- HAAS, G.: Über Blutwaschung. Klin. Wschr. **1928**, 1356.
- HAFNER, E. A.: Über den Globulin- und Albumin-Quotienten des Serums, besonders während der Schwangerschaft. Arch. f. exper. Path. **101**, 335 (1924).
- Biologie und Dielektrizitätskonstante. Erg. Physiol. **24**, 569 (1925).
- HAMBURGER, H. J. u. R. BRINKMANN: Das Retentionsvermögen der Nieren für Glucose. Eine neue physiologische Permeabilitätsform. Biochem. Z. **88**, 97.
- HAMMARSTEN, O.: Über die Eiweißstoffe des Blutserums. Erg. Physiol. **1**, 330 (1902).
- Über die Anwendbarkeit des Magnesiumsulfats zur Trennung und quantitativen Bestimmung von Serumalbuminen und Serumglobulinen. Z. physiol. Chem. **8**, 467 (1883/84).
- Zur Chemie der Galle. Erg. Physiol. **4** (1905).
- Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1922.
- HANDOVSKY, H., K. LOHMANN u. P. BOSSE: Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutserums und ihre Bedeutung für Giftwirkungen. IV. Methode zur Bestimmung des Cholesterins im Blutserum. Pflügers Arch. **210**, 59, 63 (1925).
- — — Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutserums und ihre Bedeutung für Giftwirkungen. V. Mitt.: Über den Zustand des Cholesterins im Blutserum. Pflügers Arch. **210**, 63.
- u. E. P. PICK: Über die Entstehung vasoconstrictorischer Substanzen durch Veränderung der Serunkolloide. Arch. f. exper. Path. **71**, 62 (1913).
- u. R. WAGNER: Über einige physikalisch chemische Eigenschaften von Lecithinemulsionen und Lecitineiweißmischungen. Biochem. Z. **31**, 32 (1911).
- HARTL, K. u. W. STARLINGER: Über das physikochemische Verhalten der elektrodialytisch gereinigten und in Natriumsalzform gelösten Eiweißkörpergruppen pathologischer menschlicher Blut- und Exsudatplasmen. Z. exper. Med. **60**, 289 (1923).
- HARTLEY, P.: Observations on the role of the ether-soluble constituents of serum in certain serological reactions. Brit. J. exper. Path. **6**, 180 (1925).
- HASLAM, H. C.: Pseudoglobulin. J. of Physiol. **44**, 1912.
- HAUPTMANN, A.: Zur Pathogenese alkoholischer Geistes- und Nervenkrankheiten (an der Hand von Untersuchungen über die Blutliquorschanke). Dtsch. Z. Nervenheilk. **100**, 91 (1927).
- HEILMEYER, L. u. W. KREBS: Spektrophotometrische Untersuchungen des EHRlich-PRÖSCHERSchen Bilirubin-Azofarbstoffes und ihre pathologische Anwendung, besonders zur quantitativen Bestimmung des Bilirubins im Blutserum. Biochem. Z. **223**, 352 (1930).
- HERTZ: Die Vitalfärbung von Opalina ranarum mit Säurefarbstoffen und ihre Beeinflussung durch Narkotica. Pflügers Arch. **196**, 144 (1922).
- HERXHEIMER, H.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.
- HERZFELD, E. u. R. KLINGER: Studien zur Gerinnungsphysiologie. Einfluß von Alkalien und Säuren. Wirkung einiger Eiweißfällungsmittel. Eine neue Theorie des Gerinnungsvorganges. Biochem. Z. **71**, 391 (1915).
- — Studien zur Chemie und Physiologie der Blutgerinnung. II. Weitere Untersuchungen an Fibrinogenlösungen. Das Thrombin und seine Bestandteile. Biochem. Z. **75**, 145 (1916).
- — Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. I. Eiweißchemische Grundlagen der Lebensvorgänge. Biochem. Z. **83**, 42 (1917).

- HERZFELD, E. u. R. KLINGER: Studien zur Chemie der Eiweißkörper. I. Die Eiweißfraktionen im Blutplasma. II. Zur Theorie der Bakterienagglutination. *Biochem. Z.* **83**, 228 (1917).
- HERZOG, R. O. u. POLOTZKY: Die Diffusion einiger Farbstoffe. *Z. physik. Chem.* **87**, 449 (1914).
- VON HESS, C. L. u. MCGUIGAN, H.: The condition of the sugar in the blood. *J. of Pharm. and exp. Ther.* **6**, 45 (1914).
- HIJMANS VAN DEN BERGH: Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig u. Leyden 1918.
- HITTMAIR, A.: Die Blutplättchen. Eine Übersicht über das Schrifttum der letzten 10 Jahre. *Fol. haemat. (Lpz.)* **35**, 156 (1927).
- HITZENBERGER, H. u. F. TUCHFELD: Physikalisch-chemische Verhältnisse des Blutes bei symptomatischer Polyglobulie. *Z. klin. Med.* **113**, 576 (1930).
- HÖBER, R.: Lehrbuch der Physiologie, 5. Aufl., S. 77. Berlin: Julius Springer 1930.
- HOFF, F.: Über Dermographia elevata. *Z. exper. Med.* **57**, 253 (1927).
- HURWITZ, S. H. u. G. H. WHIPPLE: Studies on the blood proteins. II. The Albumin-Globulin Ratio in experimental intoxications and infections. *J. of exper. Med.* **25**, 231 (1917).
- INOUE, J.: Physico-chemical investigation of serum. I. *Acta Scholae med. Kioto* **8**, 155 (1925).
- JACOBY, M.: Über die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. *Z. physiol. Chem.* **30**, 174 (1900).
- JAGUTTIS, P.: Der Liquor bei Ikterus. *Klin. Wschr.* **1927**, 2143.
- VON JANČO, N.: Eine neue histochemische Methode zur biologischen Untersuchung des Salvarsans und verwandter Arsenobenzolderivate. *Z. exper. Med.* **61**, 63 (1928).
- Die Untersuchung der Funktion des Reticuloendothels mit Durchströmungsversuchen. *Z. exper. Med.* **64**, 256 (1929).
- Die Bedeutung der reticulo-endothelialen Speicherung in chemotherapeutischen Arsenobenzolderivaten vom Standpunkte der chemisch-therapeutischen Wirkung. *Z. exper. Med.* **65**, 98 (1929).
- JOCHIMS, J.: Über freiwillige Strukturbildung und Thixotropie bei frischem Vanadium-pentoxysolen. *Kolloid-Z.* **41**, 215 (1927).
- JUNG, A.: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure. *Arch. f. exper. Path.* **122**, 95 (1927).
- JURISIĆ, P. J.: Über die Einwirkung von Narkoticis der Urethanreihe auf die kolloidalen Zustandsänderungen vom Serum. Ein Beitrag zur Kolloidchemie der Narkose. *Protoplasma (Berl.)* **8**, 378 (1929).
- KAFKA, V.: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1930.
- KAPSENBERG, G.: *Nederl. Tijdschr. Hyg.* **3**, 71 (1928). Im Original nicht zugänglich.
- KAUDER, G.: Zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums. *Arch. f. exper. Path.* **20**, 411 (1896).
- KELLER, R.: Dielektrizitätskonstanten biochemischer Stoffe. *Biochem. Z.* **115**, 134 (1921).
- Neue Dielektrizitätskonstanten. *Biochem. Z.* **136**, 163 (1923).
- KERPPOLA, W. u. E. LEIKOLA: Zur Chemie des Bilirubins V, einige weitere Beobachtungen über die Eigenschaften der Gallenfarbstoffe. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **55**, 258 (1929).
- KLEIN: Über die Anreicherung von Bilirubin und intravenös injizierten Farbstoffen im Bereich der durch intradermale Histamininjektion erzeugten Hautquaddeln. *Med. Klin.* **1931**, 625.
- KLEINMANN, K.: Über die Beziehungen der Kalkablagerung in tierischem Gewebe. IV. Untersuchungen über die Zustandsform des Calciums im Serum. *Biochem. Z.* **196**, 122 (1928).
- KLINKE, K.: Zustandsform des Serumcalciums und ihre pathologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1927**, 791.
- Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. *Erg. Physiol.* **26**, 241 (1928).
- Zur Pathogenese der Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **28**, 823 (1928).
- Nephrose und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **123**, 300 (1929).
- KLOPFSTOCK, F.: Komplexe Konstitution des Komplements und kolloidchemische Struktur des Serumeiweißes. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, 1171 (1924).
- KNIPPING, H. W. u. H. L. KOWITZ: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Eiweißkörper des Plasmas. *Fortschr. Röntgenstr.* **31**, 660 (1923).
- KOLLS, A. C. u. I. B. YOUMANS: Quantitative studies with arsphenanine. II. Distribution and excretion of the intravenous injection. *Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 181 (1923).
- KRANTZ, W.: Untersuchungen über den Salvarsaneffekt. *Arch. f. Dermat.* **149**, 609 (1925).

- KRAWKOW, U.: Über die Kohlehydratgruppe im Eiweißmolekül. Pflügers Arch. **65**, 281 (1896).
- KROGH, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: Julius Springer 1929.
- KRUYT, H. R.: Die Methoden zur Bestimmung der Ladungsgröße kolloider Teilchen. Kolloid-Z. **37**, 358 (1925).
- KYLIN, E.: Studien über die Ödemausschwemmung. V. Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums während der Insulinbehandlung. Studien über das Insulinödem. Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 235 (1929).
- Studien über die Ödemausschwemmung. IV. Über den kolloidosmotischen Druck während der Ödemausschwemmung. Z. exper. Med. **68**, 746 (1929).
- Studien über den kolloidosmotischen Druck. Z. exper. Med. **70**, 683 (1930).
- Studien über Ödemausschwemmung. VI. Mitt.: Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums während der Ödemausschwemmung in einem Fall von Myxödem. Z. klin. Med. **113**, 317 (1930).
- Studien über Ödemausschwemmung. VII. Mitt.: Über das Verhalten des kolloidosmotischen Druckes des Bluteserums während der Behandlung zweier Fälle von nephrotischem Ödem. Z. klin. Med. **114**, 309 (1930).
- LANDSTEINER, O. u. H. EHRLICH: Über bactericide Wirkungen von Lipoiden und ihre Beziehungen zur Komplementwirkung. Zbl. Bakter. **45**, 247 (1908).
- LANGE, C.: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. Kraus-Brugsch, Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 2, Teil 3. 1923.
- LANGSTEIN, L.: Die Kohlehydrate des kristallisierten Serumalbumins. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **1**, 259 (1901).
- LECOMTE DU NOUY, P.: Sur la nature de la dispersion des substances constituants le plasma et le serum, et sur les dimensions possibles de la molécule de plasma. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1299 (1927).
- Sur la capacité d'adsorption des protéines du serum vis-a-vis des sels biliaries. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1097 (1928).
- LEIPOLD, W.: Durchlässigkeit der Blutliquorschranke. Habil.schr. Greifswald 1928.
- LEPEHNE, O.: Untersuchungen über Gallenfarbstoffe im Bluteserum des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 96 (1920).
- Weitere Untersuchungen über Gallenfarbstoffe im Bluteserum des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 79 (1921).
- Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **136**, 88 (1921).
- Zur Chromodiagnostik der Leber. Berl. klin. Wschr. **1921**, 1437.
- Das Problem der Gallenfarbstoffbildung innerhalb und außerhalb der Leber. Leipzig 1930.
- LESCHKE, E.: Über die Gelbfärbung (Xanthochromie) der Cerebrospinalflüssigkeit. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 376.
- LEVADITI, C.: Mécanisme d'action des composés arsénicaux dans les trypanosomiasés. C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 33 (1909).
- u. E. VON KNAFFL-LENZ: Mécanisme d'action de antimoine dans les trypanosomiasés. Z. Immun.forschg **2**, 545 (1909).
- LEVINSKY: Beobachtungen über den Gehalt des Blutplasmas an Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen. Pflügers Arch. **100**, 611 (1903).
- LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1930.
- v. LIEBERMANN, L.: Über Hämagglutination und Hämatolyse. (Vorläufige Mitteilung.) Biochem. Z. **4**, 25 (1906).
- LINDER, C. D., C. LUNDGAARD und D. D. VAN SLYKE: The concentration of the plasma proteins in nephritis. J. of exper. Med. **39**, 887 (1924).
- LODGE: Rep. brit. Assoc. **1886**, 389. Zit. nach ENGEL und PAULI.
- LOEB, L. F. u. D. KRÜGER: Der Zustand des (freien) Zuckers im Serum. Z. klin. Med. **106**, 354 (1927).
- LUSTIG, B.: Zur Kenntnis der Unterfraktion der Globuline und Albumine im Serum. Biochem. Z. **225**, 247 (1930).
- u. D. BOTSTBER: Über Jod- und Rhodan-Bindungsvermögen und Lipoidgehalt der Serumeiweißfraktionen bei Lues und Morbus Basedowii. Biochem. Z. **220**, 192 (1930).
- u. R. KATZ: Zur Kenntnis der Unterfraktionen der Globuline und Albumine im Serum. 2. Mitt.: Die Verteilung der Lipoiden, des Präzipitinogens und der Bakterienagglutinine auf die einzelnen Unterfraktionen des Rinderserums. Biochem. Z. **231**, 42 (1931).

- MAGITOT, A.: L'humeur aqueuse. Partie 2: Origine et destinée de l'humeur aqueuse. *Ann. de Physiol.* **2**, Paris 1926.
- u. MESTREZAT: L'humeur aqueuse normale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **84**, 185 (1921).
- MAGNUS-LEVY, A.: Multiple Myelome. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 703.
- MALLARDO, A.: Ricerche sulle proprietà biologiche dei costituenti proteici del siero. III. Capacità della albumina et della globulina dei sieri precipitanti. *Riv. Path. sper.* **3**, 402 (1928).
- MARSHALL, E. K. u. J. L. VICKERS: The mechanism of the elimination of phenolsulphonephthalein by the kidney. A proof of secretion by the convoluted tubules. *Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 1 (1923).
- MASSON, O.: Über Ionengeschwindigkeiten. *Z. physik. Chem.* **29**, 501 (1899).
- MATSUMURA, S.: Über die Reaktion der Proteine mit Seifen und Fettsäuren. *Kolloid-Z.* **32**, 173 (1923).
- MAYER, R. L.: Über den Wirkungsmechanismus des Salvarsans. *Klin. Wschr.* **1926**, 1699.
- MAYER, ZEISS, GEMSA, HALBERKANN: Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittels „Bayer 205“ im Blute. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **26**, 140 (1922).
- MEMMESHEIMER, A.: Über das Verhalten intravenös eingebrachten Wismuts im Körper und über seine Ausscheidung. *Z. exper. Med.* **47**, 454 (1925).
- u. G. H. KLÖVEKORN: Über die Funktionsprüfung der Abfangorgane des reticulo-endothelialen Systems bei der Lues. *Klin. Wschr.* **1925**, 2204.
- MESSNER, L.: Zur chemischen Charakterisierung der Serumproteine. *Biochem. Z.* **209**, 251 (1299).
- MESTREZAT, W.: *Le liquide cephal-rach. norm. et pathol.* Montpellier 1911.
- *Sémiologie du liquide cephalo-rachid dans les infections sous-arachnoid.* *Ann. Inst. Pasteur* **38**, 754 (1924).
- 12. internat. Physiol.-Kongr. Stockholm 1926/27. *Zit. nach K. WALTER: Die Blutliquorschanke.*
- *Sur la composition des dialysats équilibrés in vivo.* *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 81 (1921).
- u. S. LEDEBT: *Les dialysates de sérum équilibrés in vitro. Le rôle compensateur des chlorures.* *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 55 (1921).
- MEYER, P.: Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. I. Ödem und Ödemausschwemmung. *Z. klin. Med.* **115**, 647 (1931).
- MICHAELIS, L. u. DAVIDSOHN: Der isoelektrische Punkt des genuinen und des denaturierten Serumalbumins. *Biochem. Z.* **33**, 456 (1911).
- u. S. KAWAI: Die Aktivität des Natriums im Blutserum. *Biochem. Z.* **163**, 1 (1925).
- MICHAELIS, L. u. T. RONA: Untersuchungen über den Blutzucker. IV. Die Methode der osmotischen Kompensation. *Biochem. Z.* **14**, 476 (1908).
- — Beiträge zur allgemeinen Eiweißchemie. II. Über die Fällung der Globuline im isoelektrischen Punkt. *Biochem. Z.* **28**, 193 (1910).
- — *Praktikum der physikalischen Chemie.* Berlin: Julius Springer 1931.
- V. MÖLLENDORFF: Vitale Färbungen an tierischen Zellen. Grundlagen, Ergebnisse und Ziele biologischer Farbstoffversuche. *Erg. Physiol.* **18**, 293 (1922).
- MÖRNER, K.: Reduzierende Substanz aus dem Globulin des Blutserums. *Zbl. Physiol.* **17**, 581 (1893).
- *Z. physik. Chem.* **34**, 207 (1902).
- MOLL, L.: Umwandlung von Albumin in Globulin. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **4**, 563 (1904).
- MOLLOW, W.: Über einen Fall von Kala-Azar, behandelt mit 205 Bayer. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **26**, 273 (1922).
- MOND, R. u. H. NETTER: Über den Zustand des Calciums im Serum. *Pflügers Arch.* **212**, 558 (1926).
- — Zur Frage der Alkalibindung an die Serumeiweißkörper. Bemerkungen zu der Arbeit von KL. GOLLWITZER-MEIER: Die Puffereigenschaft der Serumeiweißkörper. *Biochem. Z.* **163**, 470 (1926).
- MOORE u. ROAF: On certain physical and chemical properties of solutions of chloroforme in water, saline, serum and haemoglobin. A contribution to the chemistry of anaesthesia (Preliminary communication). *Proc. roy. Soc. Med.* **73**, 382 (1904).
- — On certain physical and chemical properties of solutions of chloroform and other anaesthetics. *Proc. roy. Soc. Med.* **77**, 86 (1905).

- MORAWITZ, P.: Wiederersatz der Bluteiweißkörper. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **7**, 153 (1906).
- MRAS, F.: Zur Klinik der intravenösen Wismutbehandlung. *Wien. klin. Wschr.* **1924**, 724.
- MURAKAMI, I. u. B. NISHIDA: An examination of bilirubin in the blood-serum. *J. of orient. Med.* **1**, 68 (1923).
- NAGEOTTE, I.: Sur la solubilité des colorants lipo-solubles dans l'albumine dans les constituants morphologiques de la cellule. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 639 (1924).
- NAUNYN, B.: Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **31**, 537 (1918/19).
- NEKLUDOW, W. N.: Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Cholesterin und einigen Eiweißfraktionen. *Biochem. Z.* **232**, 50 (1931).
- NEUHAUSEN u. MARSHALL: An electrochemical study of the condition of several electrolytes in the blood. *J. of biol. Chem.* **53**, 365 (1922).
- NIERENSTEIN, X.: Comparative chemotherapeutical study of Atoxyl and Trypanocides. *Ann. trop. Med.* **2**, 249 (1908).
- NITSCHKE, A.: Über die Zustandsform des Calciums im Serum. *Biochem. Z.* **165**, 229 (1925).
- NOGUCHI, H.: Über gewisse chemische Komplementsubstanzen. *Biochem. Z.* **6**, 327 (1906).
- OBERMEYER, F. u. H. POPPER: Über den Nachweis von Gallenfarbstoff und dessen klinische Bedeutung. *Wien. klin. Wschr.* **1910**, 2592.
- OEHLM: Über die Hydrodiffusion der Elektrolyte. *Z. physik. Chem.* **50**, 309 (1905).
- OLIVER, J. u. B. DOUGLAS: Biologic reactions of arsphenamin. V. Its reactions with plasma protein and certain hydrophilic colloids and the reaction of these processes to the phenomenon of protection. *Arch. of Dermat.* **7**, 778 (1923).
- OSTWALD, Wo.: Grundriß der Kolloidchemie. Dresden 1911.
- Kolloidchemische Studien am Kongorubin. *Kolloidchem. Beih.* **10**, 179 (1919).
- PARSONS, T. B.: Studies on lipin protein-complexes. I. Lecithinaseinogen complexes. *Biochem. J.* **22**, 800 (1928).
- PAULI, Wo.: Kolloidchemie und Medizin. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 54.
- PAVY, F. W.: Die Physiologie der Kohlehydrate. Leipzig u. Wien 1895.
- PERLZWEIG, W. A., C. DELRUE u. CH. GESCICKTER: Hyperproteinaemia associated with multiple myelomas. Report of an unusual case. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 755 (1928).
- PICK, E. P.: Untersuchungen über die Proteinstoffe. II. Ein neues Verfahren zur Trennung von Albumosen und Peptonen. *Z. physiol. Chem.* **24**, 246 (1898).
- Zur Kenntnis der Immunkörper. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **1**, 351 (1901).
- PIÈTTE u. CHRÉTIEU: Contributions a l'étude biochimique de l'hémolyse. Recherches chimiques, recherches biologiques; avec un exposé de la méthode à l'acétone pour la séparation analytique des différents principes du sérum et la localisation des anticorps dans les immunosérums. *Rev. Path. comp. et Hyg. gén.* **27**, 331.
- PINKUS, PETERSON u. KRAMER: A study by means of ultrafiltration of the condition of several inorganic constituents of blood serum in disease. *J. of biol. Chem.* **68**, 601 (1926).
- PLASS, I. D. u. C. W. MATTHEW: Plasma protein fractions in normal pregnancy, labor and puerperium. *Amer. J. Obstetr. St. Louis* **12**, 346 (1926).
- POLANYI, M.: Einiges über Adsorption und Capillarität vom Standpunkte des zweiten Hauptsatzes. *Z. physik. Chem.* **88**, 622 (1914).
- Studien über Leitfähigkeitserniedrigung und Adsorption durch lyophile Kolloide. *Biochem. Z.* **104**, 237 (1920).
- QUAGLIARIELLO, G.: Considerazioni e ricerche sullo zucchero proteico del sangue. *Arch. di Sci. biol.* **11**, 106 (1928).
- RAEHLMANN: Neue ultramikroskopische Untersuchungen über Eiweiß, organische Farbstoffe, über deren Verbindung und über die Färbung organischer Gewebe. *Arch. f. Physiol.* **112**, 128 (1906).
- RAIZISS, G. W. u. I. L. GARRON: A study of the colloidal properties of arsphenamine and allied products. *J. of Pharmacol.* **20**, 163 (1922).
- RECKNAGEL, K.: Über die Beziehungen der Eiweißkörper des menschlichen Blutserums zu dessen Farbe unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei venöser Stauung. *Z. exper. Med.* **69**, 439 (1930).
- REINER, L.: Zur Kenntnis des Serumglobulins. *Biochem. Z.* **191**, 158 (1927).
- REISS: Eine neue Methode der quantitativen Eiweißbestimmung. *Arch. f. exper. Path.* **51**, 18 (1904).

- REYMANN, G. C.: Recherches sur l'augmentation pathologique de globuline. C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 614 (1923.)
- Untersuchungen über die Eiweißfraktionen im Serum diphtherieimmunisierter Pferde nebst anderen die Immunisierung betreffenden Verhältnissen. Z. Immun.forschg **39**, 15 (1924).
- RICHTER-QUITTNER, M.: Zur Methodik der chemischen Blutanalyse. Biochem. Z. **158**, 176 (1925).
- RONA, P.: Über das Verhalten des Chlors im Serum. Biochem. Z. **29**, 501 (1910).
- u. P. GYÖRGY: Beitrag zur Frage der Ionenverteilung im Blutserum. Biochem. Z. **56**, 416 (1913).
- F. HAUROWITZ u. H. PAETOW: Beitrag zur Frage der Ionenverteilung im Blutserum. Biochem. Z. **149**, 391 (1924).
- u. D. TAKAHASHI: Über das Verhalten des Calciums im Serum und über den Gehalt der Blutkörperchen an Calcium. Biochem. Z. **31**, 336 (1911).
- ROSENTHAL, F.: Über die Bedeutung des Elastins bei Ikterus. Klin. Wschr. **1930**, 1909.
- u. v. FALKENHAUSEN: Untersuchungen über die Möglichkeit einer Funktionsprüfung der Leber mit gallefähigen Farbstoffen (Chromocholoskopie). Berl. klin. Wschr. **1921**, 1293.
- u. P. HOLZER: Beiträge zur Lehre von den mechanischen und dynamischen Ikterusformen. I. Mitt.: Über die quantitativen Beziehungen von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei den verschiedenen Ikterusformen. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 257 (1921).
- ROSENTHAL, S. M.: A new method of liver function with phenoltetrachlorophthalein. IV. The relation of impaired function to the amount of normal liver tissue. J. of Pharmacol. **23**, 385 (1922).
- The liberation of adsorbed substances from proteins. A function of the bile salts. J. of Pharmacol. **25**, 449 (1925).
- ROWE, A. H.: The albumin and globulin content of human blood serum, in health, syphilis, pneumonia and certain other infections, with the bearing of globulin on the Wassermann reaction. Arch. int. Med. **17**, 455. Chicago 1916.
- Refractometric studies of serum proteins in nephritis, cardiac, decompensation, diabetes, anaemia and other chronic diseases. Arch. int. Med. **19**, 354. Chicago 1917.
- RUPPEL, W. G.: Das Verhalten von Eiweiß und Antitoxin gegenüber dem elektrischen Strom und die Isolierung von reinem antitoxischem Eiweiß aus Diphtherieserum auf elektroosmotischem Wege. Ber. dtsh. pharmakol. Ges. Berlin **30**, 314 (1920).
- O. ORNSTEIN, F. KARL u. C. L. LAASCH: Lyophile und lyophobe Eiweißkörper als Antigen und Antikörper. Z. Hyg. **97**, 188 (1923).
- RUSZNYAK, ST.: Physikalisch-chemische Untersuchungen an Körperflüssigkeiten. II. Der Zustand des Zuckers im Serum. Biochem. Z. **113**, 52 (1921).
- Physikalisch-chemische Untersuchungen an Körperflüssigkeiten. 7. Mitt.: Die Umwandlung von Albumin in Globulin. Biochem. Z. **140**, 179 (1923).
- u. HETENYI: Physikalisch-chemische Untersuchungen an Körperflüssigkeiten. IV. Der Zustand des Zuckers im Serum. Biochem. Z. **121**, 125 (1921).
- SACHS, H. u. ALTMANN: Über die Wirkung des oleinsäuren Natrons bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Berl. klin. Wschr. **1908**, 1608.
- SAHLI, H.: Über die Auffassung des Blutes als Sekret und ihre Bedeutung für die Antikörpertheorie und die Vererbungslehre. Schweiz. med. Wschr. **1926**, 1.
- SAMSON, I. W. u. K. GÖTZ: Körperproteine und Arzneimittelallergie. Z. exper. Med. **52**, 121 (1926).
- SCAFFIDI, V.: Ricerche sulle proprietà biologiche dei costituenti proteici del siero. II. Capacità emolitica della albumina e della globulina dei sieri emolitici. Riv. Pat. sper. **3**, 265 (1928).
- SCHADE, H.: Die physikochemischen Gesetzmäßigkeiten des Harnsäurekolloids und der übersättigten Harnsäurelösungen. Z. klin. Med. **93**, 1 (1922).
- Die Bedeutung der Kolloide für die innere Medizin. Z. ärztl. Fortbildg **1927**, 318.
- u. F. CLAUSSEN: Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Ödeme. Z. klin. Med. **100**, 363 (1924).
- SCHERK, G.: Harnsäurestudien an Blut und Gewebssaft. Z. klin. Med. **111**, 167 (1929).
- SCHIEK u. BRÜCKNER: Handbuch der Ophthalmologie. Berlin: Julius Springer 1920.
- SCHMORL: Liquor cerebrospinalis und Ventrikelflüssigkeit. Verh. path. Ges. **1910**.

- SCHREIBER, H.: Über den Rhodangehalt im menschlichen Blutserum. *Biochem. Z.* **163**, 241 (1925).
- SCHREUS, H. TH. u. H. WEISSBECKER: Über die Zusammenhänge von Oxydation, Diffusion und trypanozider Wirksamkeit von Salvarsanlösungen. *Arch. f. Dermat.* **150**, 478 (1926).
- u. I. WIELER: Über die Dialyse und Diffusion von Salvarsanlösungen und Salvarsan-Serumgemischen. *Z. exper. Med.* **45**, 608 (1925).
- SCHULEMANN, W.: Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. *Biochem. Z.* **80**, 1 (1917).
- SCHULTEN, H.: Über die Harnbildung in der Froschniere. 3. Mitt.: Die Ausscheidung von Säurefarbstoffen durch die überlebende Froschniere. *Pflügers Arch.* **208** (1926).
- SEI, S.: Über das Verhalten von Lösungen einiger Bismutyltartrate bezw. deren Mischungen mit Blutserum bei der Ultrafiltration. *Arch. f. Dermat.* **146**, 48 (1923).
- SENSHU, J.: Some investigations on the question of the origin of plasma proteins. III. The nitrogen and sulphur content of liver and muscle in hyperalbuminaemic and hyperglobulinemic condition. *J. of Biochem.* **11**, 47 (1929).
- SHI-HAO-LIU: *Chin. J. Physiol.* **1**, 331 (1928). Nur im Referat zugänglich.
- SMITH, H. P., A. E. BELT u. G. H. WHIPPLE: Rapid blood plasma protein depletion and the curve of regeneration. *Amer. J. Physiol.* **52**, 54 (1920).
- — — II. Shock as a manifestation of tissue injury following rapid plasma protein depletion. The stabilizing value of plasma proteins. *Amer. J. Physiol.* **52**, 71 (1920).
- SÖRENSEN: Encymstudien. 2. Mitt.: Über die Messungen und Bedeutungen der Wasserstoffionenkonzentration bei encymatischen Prozessen. *Biochem. Z.* **21**, 131 (1909).
- Eiweißstudien. 8. Mitt.: Über die Löslichkeit der Serumglobuline. *C. r. Trav. Labor. Carlsberg* **1925**, 15.
- Eiweißstudien. 10. Mitt.: H. JESSEN-HANSEN: Über das spezifische Gewicht von Eiweißlösungen und ihr optisches Drehungsvermögen. *C. r. Trav. Labor. Carlsberg* **16**, 1 (1927).
- SOFUE, N.: Studies on the cause of the existence of two types of van den Bergh's reaction of bilirubin. *Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol.* **3**, 137 (1929).
- SPIEGEL-ADOLF, M.: Die Globuline. Dresden: Theodor Steinkopff 1930.
- STARLING: *J. of Physiol.* **16**, 230 (1894); **19**, 312 (1896); **24**, 317 (1899).
- STARLINGER, W.: Über die klinische Bedeutung des physiko-chemischen Zustandes der zirkulierenden Eiweißkörper des Blutes und Gewebes. *Zbl. inn. Med.* **48** (1927).
- K. SPAETH u. E. WINANDS: Fortgeführte Untersuchungen über Maßanalyse, Aus Salzbarkeit und spezifische Refraktion der Eiweißkörpergruppen des menschlichen Blutplasmas nebst Bemerkungen über vergleichende Viscositätsuntersuchungen des Blutserums. *Biochem. Z.* **183**, 245 (1927).
- u. E. WINANDS: Über das Verteilungsverhältnis der zirkulierenden Eiweißkörper im Verlaufe krankhafter Zustände. I. Fragestellung, Normalwerte, Diphtherie, Scharlach, Masern, Typhus, Grippe, Sepsis, Pneumonie, Bronchitis fibrinosa, Asthma, Bronchiektasie. *Z. exper. Med.* **60**, 138 (1928).
- STARY, ZDENKO, A. KRAL u. R. WINTERNITZ: Über die Verteilung der Elektrolyte auf Serum und Liquor cerebrospinalis. I. Calcium, Magnesium. *Z. exper. Med.* **66**, 671 (1929).
- STEELE, B. D.: Die Messungen von Ionengeschwindigkeiten in wäßrigen Lösungen und die Existenz komplexer Ionen. *Z. physik. Chem.* **40**, 689 (1902).
- STEPPUHN u. UTHINA-LJUBOWZEWA: Eine quantitative Methode zur Bestimmung von Bayer 205 im Serum, Harn und Gewebe. *Klin. Wschr.* **1924**, 154.
- ZEISS u. BRYCHONENKO: Biochemische Untersuchungen über Bayer 205. *Arch. Schiffu. Tropenhyg.* **27** (1923).
- STERN, L. u. L. RAPOPORT: Les échanges entre de liquide céphalorachidien et les éléments nerveaux cérébrospinaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 151 (1928).
- STORM VAN LEEUWEN, W.: On the influence of colloids on the action of non-colloidal drugs. *J. of Pharmacol.* **18**, 257 (1921).
- On the sensitiveness to drugs in animals and men. *J. of Pharmacol.* **24**, 13 (1924).
- On antagonism of drugs. *J. of Pharmacol.* **24**, 21 (1924).
- A possible explanation for certain cases of hypersensitiveness to drugs in men. *J. of Pharmacol.* **24**, 25 (1924).

- STORM VAN LEEUWEN, W. u. H. DRZIMAL: Über die Bindungsfähigkeit des Blutes für Salicylsäure im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure. Arch. f. exper. Path. **102**, 218 (1924).
- u. L. EERLAND: Adsorption von Giften an Bestandteile des tierischen Körpers. I. Das Bindungsvermögen von Serum und Hirnsubstanz für Cocain. Arch. f. exper. Path. **88**, 287 (1920).
- STRAUSS, L. u. E. ADLER: Untersuchungen zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Serum bei Erkrankungen des Blutes und der Leber. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 81.
- — Beitrag zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Blutserum. Z. exper. Med. **44**, 1 (1925).
- STUBER, B. u. K. LANG: Über den Einfluß des Germanins auf das Blutgerinnungssystem unter spezieller Berücksichtigung seiner prophylaktischen und therapeutischen Verwendung bei Thrombosen. Arch. f. exper. Path. **154**, 41 (1930).
- SUAREZ, E.: Recherches sur l'anaphylaxie sérique. Ann. Inst. Pasteur **42**, 877 (1928).
- SVEDBERG, T. u. B. SJÖGREN: J. amer. chem. Soc. **50**, 3318 (1928). Zit. nach M. SPIEGEL-ADOLF.
- THEORELL, H.: Über quantitative Bestimmung der Lipoide der aus Pferdeplasma ausgesalzten Eiweißkörper. Biochem. Z. **175**, 297 (1926).
- Studien über die Plasmalipoide des Blutes. Biochem. Z. **223**, 1 (1930).
- TRAUBE, I. u. M. SHIKATA: Beziehungen zwischen Adsorption und Dispersität von Farbstoffen. Kolloid-Z. **32**, 316.
- TROENSGAARD u. KOUHAHL: Cholesterin als prosthetische Gruppe im Serumglobulin. Z. physiol. Chem. **153**, 111 (1926).
- — Nachtrag zu der Arbeit: Cholesterin als prosthetische Gruppe im Serumglobulin. Z. physiol. Chem. **157**, 62 (1926).
- VEIL, W. H.: Über den Blutjodspiegel beim Menschen. Münch. med. Wschr. **1925**, 636.
- WALTER, FR. K.: Die Blut-Liquorschranke. Thiele 1929.
- WARBURG, O. u. H. A. KREBS: Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Blutserum. Biochem. Z. **190**, 143 (1927).
- WELTMANN, O. u. F. JOST: Über die Adsorption des Bilirubins an das Eiweiß, ihre Bestimmung und klinische Verwertung. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 203 (1928).
- WENT, S. u. FARAGO: Der Einfluß des Lecithins auf die Stabilität der Serumeiweißkörper. Biochem. Z. **230**, 238 (1931).
- WESTPHAL, K.: Über die Bedeutung der Lipoide für die Entstehung der genuinen Hypertension. Z. klin. Med. **113**, 323 (1930).
- u. BLUM: Die Rodantherapie des genuinen arteriellen Hochdrucks und ihre theoretische Begründung. Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 331 (1926).
- WHETHAM, W. C. D.: Ionengeschwindigkeiten. Z. physik. Chem. **11**, 220 (1893).
- WIECHMANN, E.: Über die Permeabilität des Plexus und der Meningen für Traubenzucker und Aminosäuren. Dtsch. Z. Nervenheilk. **91**, 245 (1926).
- WIELAND, H.: Pharmakologische Untersuchungen über Gallensäuren. III. Die Entgiftung der Desoxycholsäure durch Serum. Arch. f. exper. Path. **86**, 92 (1920).
- WITTEGENSTEIN, A. u. H. A. KREBS: Studien zur Permeabilität der Meningen unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-chemischer Gesichtspunkte. Z. exper. Med. **49**, 553 (1926).
- WOLFF, E. K. u. K. FRANKENTHAL: Über die Verteilung der Lipoide im Serum. Ein Beitrag zu den Serumveränderungen bei Syphilis. Krkh.forschg **1**, 445 (1925).
- WU, HSIEN: Separate Analyses of the corpuscles and the plasma. J. of biol. Chem. **51**, 1922.
- u. R. H. P. SIA: Chin. med. J. **35**, 527 (1921). Im Original nicht erhältlich.
- YASAKI: Die Wirkung von Salvarsan auf Serum. Biochem. Z. **137**, 450 (1923).
- YOUNG, W. J.: The fixation of salvarsan and neosalvarsan by the blood after intravenous injection. Biochemic. J. **9**, 479 (1915).
- ZEISS, H. u. UTHINA-LJUBOWCEWA: Weitere Untersuchungen über den Nachweis von Germanin (Bayer 205) im tierischen Organismus. Z. Immun.forschg **68**, 170 (1930).
- ZEYNEK, R.: Über einige Versuche betreffend die Fähigkeit des Thyrosins, Jod zu binden. Z. exper. Med. **68**, 482 (1929).
- ZSIGMONDY, R.: Kolloidchemie, 3. Aufl., 1920.

Einleitung.

Die mangelnde Beachtung, welche die Bluteiweißkörper bisher besonders betr. ihrer funktionellen Bedeutung für den Organismus gefunden haben, erklärt sich zum Teil, wie mir scheint, aus mehr psychologischen Gründen: Die zur Zeit am meisten verbreitete Anschauung über die Genese der Bluteiweißkörper stammt von HERZFELD und KLINGER. Diese Autoren — wir werden darauf später noch ausführlich eingehen — glauben, daß im Organismus aus dem Eiweiß zerfallender Zellen durch Abbauprozesse Fibrinogen, aus diesem durch weiteren Abbau Globuline und daraus dann Albumine entstehen, welche durch immer weitere Aufspaltung über Albumosen schließlich zu Aminosäuren und dann zu Harnstoff werden. Aus diesen Anschauungen heraus hat sich dann, ohne daß es irgendwo direkt ausgesprochen wurde, offenbar mehr oder weniger unterbewußt, die Vorstellung gebildet, daß die Bluteiweißkörper nichts anderes als Durchgangsstufen von abbaureifen Eiweißzerfallsprodukten seien; gewissermaßen eine Art von „Schlackenstrom“ im Organismus. Eine derartige gefühlsmäßige Einstellung zu dem Problem der zirkulierenden Bluteiweißkörper war gewiß nicht besonders dazu angetan, Forschungen betr. der Funktion dieses „Schlackenstroms“ anzuregen.

In M. SPIEGEL-ADOLFS Monographie über die Globuline wird die Funktion im tierischen Organismus auch nur in einem resignierten Nebensatze gestreift (S. 416), obgleich in dem Buche sonst medizinische Fragestellungen ausführlich behandelt werden. Auch in R. HÖBERS Lehrbuch der Physiologie (S. 77) wird die Funktion der Bluteiweißkörper nur in wenigen Petit-Druck-Sätzen gestreift.

Ähnlich steht es mit den zahlreichen anderen Arbeiten, die sich mit den Bluteiweißkörpern beschäftigen: Funktionelle Gedankengänge werden mit wenigen Ausnahmen (P. MORAWITZ, T. GEILL, W. STARLINGER) vermieden, oder die Mangelhaftigkeit unserer Kenntnisse sogar besonders hervorgehoben.

Zahlenmäßige Daten über die Beschaffenheit der Serumeiweißkörper (Eiweißgehalt, Oberfläche, Molekulargewicht, onkotischer Druck, Einteilung in Albumine und Globuline).

Vor dem Beginn irgendwelcher Betrachtungen über die Funktion eines Organs oder eines Systems im lebenden Organismus erscheint es geboten, zunächst einmal das Hauptsächlichste über die *Dimensionen* und über die *Beschaffenheit* des betreffenden Substrates zusammenzustellen.

Der erwachsene Mensch hat eine zirkulierende Blutmenge von rund 5 Litern. Etwas mehr als die Hälfte davon ist Plasma, also rund 2500 ccm. Der *Eiweißgehalt beträgt um 7%*. Die Normalwerte schwanken nach den Angaben verschiedener Autoren in folgenden Grenzen:

7,00—8,10%	HAMMARSTEN
6,70—7,60%	LEWINSKY
6,40—8,30%	EPTSEIN, ROWE
7,42—9,13%	REISS (refraktometrisch)

Auffallend hohe Normalwerte finden W. STARLINGER und E. WINANDS: 6,93—9,13%. Auffallend niedrige Normalwerte finden H. C. LINDER, C. LUNDSGAARD und D. D. VAN SLYKE mit Mikrokjeldahlmethode: 5,62—7,45 g% Eiweiß.

Es zirkulieren im Körper des Erwachsenen also rund 175—200 g *Eiweiß*. Es wird wenige anerkannt lebenswichtige Organe im Körper geben, die so viel

Eiweiß enthalten. Rechnet man z. B. die übrigen Organe des Körpers als zu $\frac{1}{7}$ aus Eiweiß bestehend, so entspricht die Eiweißmenge des Plasmas nicht ganz der der Leber, etwa der 4—5fachen Eiweißmenge der beiden Nieren, der 4—5fachen des Herzens usw. (zugrunde gelegt wurden die Gewichtszahlen aus SCHMAUS-HERXHEIMERS Grundriß der Pathologischen Anatomie).

Die für alle Lebensvorgänge so bedeutsame Oberflächenentwicklung ist beim Plasmaeiweiß außerordentlich groß. Nach H. SCHADE beträgt die Grenzfläche von 20 ccm Serum etwa 1000 qm, von 2500 ccm demnach etwa 125 000 qm, also eine riesige Oberflächenentwicklung.

Nach P. LECOMTE DU NOUYS Oberflächenspannungsbestimmungen hat ein „Serummolekül“ 4,05 $\mu\mu$ Durchmesser und ein Molekulargewicht von etwa 32 000 oder ein Vielfaches davon. In ähnlicher Größenordnung wird von zahlreichen Autoren das Molekulargewicht der Globuline angegeben (14 000—31 000) (Literatur bei M. SPIEGEL-ADOLF). Nach Wo. PAULI haben die Albumine ein Molekulargewicht von etwa 45 000, die Globuline von etwa 80—140 000. Nach Untersuchungen von SVEDBERG und SJÖGREN mit der Ultrazentrifuge ist das Molekulargewicht der Globuline 103—106 000.

Als Emulsionskolloide binden die Bluteiweißteilchen Wasser und halten dieses Hydratationswasser auch gegen einen erheblichen Druck fest (kolloid-osmotischer Druck nach A. KROGH, onkotischer Druck nach SCHADE und CLAUSSEN) (vgl. später S. 303).

Man hat dann bekanntlich die Bluteiweißkörper nach ihrem Verhalten verschiedenen Fällungsmitteln gegenüber in Gruppen eingeteilt (HOFMEISTERsche Schule: G. KAUDER, POHL). Man unterscheidet die Gerinnungsfraction, das Fibrinogen, welches nach KNIPPING und KOWITZ bei 28 $\frac{0}{0}$ iger Sättigung mit Ammonsulfat ausfällt, dann das Euglobulin, welches zwischen 28 und 32 $\frac{0}{0}$ iger, das Pseudoglobulin, welches bei 32—50 $\frac{0}{0}$ iger (PICK) und die Albumine, die erst bei über 50 $\frac{0}{0}$ iger Sättigung mit Ammonsulfat ausfallen. LUSTIG hat noch eine weitere Unterteilung der Albumine vorgenommen:

„Albumin I“: gefällt bei 54—66 $\frac{0}{0}$ iger Sättigung mit $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$
 „Albumin II“: gefällt bei 66—75 $\frac{0}{0}$ iger Sättigung mit $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$
 „Albumin III“: gefällt bei 75—100 $\frac{0}{0}$ iger Sättigung mit $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$

Als Normalwerte dieser Fraktionen sind beim Menschen anzusehen: Nach STARLINGER und WINANDS:

0,22—0,30 g $\frac{0}{0}$ Fibrinogen: im Mittel 0,25 g $\frac{0}{0}$ (= 4 $\frac{0}{0}$ des Gesamteiweiß)
 1,41—4,03 g $\frac{0}{0}$ Globulin: im Mittel 2,66 g $\frac{0}{0}$ (= 35 $\frac{0}{0}$ des Gesamteiweiß)
 4,21—5,78 g $\frac{0}{0}$ Albumine: im Mittel 4,86 g $\frac{0}{0}$ (= 62 $\frac{0}{0}$ des Gesamteiweiß)

Nach G. C. LINDER, C. LUNDSGAARD und D. D. VAN SLYKE:

Gesamteiweiß 5,62—7,43 $\frac{0}{0}$
 Albumine 3,36—4,90 $\frac{0}{0}$
 Globuline 2,26—2,89 $\frac{0}{0}$

Der Albuminglobulinquotient = 1,6.

Für die Trennung dieser Fraktionen sind auch noch andere Methoden angegeben: Statt Halbsättigung mit Ammonsulfat sollte auch Ganzsättigung mit Magnesiumsulfat (O. HAMMARSTEN) oder Halbsättigung mit Natriumsulfat bei 37 $\frac{0}{0}$ (PICK) zur Ausscheidung der gleichen Fraktionen führen. Ebenso sollen die Euglobuline durch Dialyse (bzw. Elektrodialyse) (J. FRISCH, Wo. PAULI und E. VALKO, sowie RUPPEL), d. h. durch Entfernung aller lösungsvermittelnden

Elektrolyte, isolierbar sein. A priori ist ein quantitativ gleicher Ausflockungseffekt durch so verschiedene Eingriffe sehr unwahrscheinlich, und W. STARLINGER, K. SPÄTH und E. WINANDS haben auch tatsächlich experimentell nachgewiesen, daß ein quantitativ genau gleicher Fällungseffekt, z. B. der Magnesiumsulfat-, Natriumsulfat- und Ammonsulfatmethoden nicht besteht; ganz besonders große Differenzen zwischen den verschiedenen Fällungsverfahren ergeben sich bei stark pathologischen Seren; STARLINGER und Mitarbeiter lehnen deshalb die Namen Albumine und Globuline überhaupt ab und sprechen von Ammonsulfat-Ganzsättigungsfraction (Albumine) und Ammonsulfat-Halbsättigungsfraction (Globuline).

Trennungsmethoden und Unterscheidungsmerkmale der Albumine und Globuline.

Unzweifelhaft haben wir uns unter diesen nach rein methodischen Gesichtspunkten abgegrenzten Fraktionen keine in sich homogenen Eiweißkörpergruppen vorzustellen. Dagegen spricht zunächst der Umstand, daß sowohl die spezifische Refraktion als auch die spezifische Viscosität unter sonst gleichen Verhältnissen für jede Eiweißfraktion keineswegs einen konstanten Wert hat; auch hier finden sich besonders große Abweichungen bei pathologischen Seren (W. STARLINGER, K. SPÄTH und E. WINANDS). Ferner findet, wie T. GEILL überzeugend nachwies, bei sukzessiver Sättigung eines Serums mit Ammonsulfat auch ein sukzessives Ausfallen von Eiweiß statt. Jede Steigerung des Ammonsulfatgehaltes bringt neue Proteinfractionen zur Ausfällung. In der Fällungskurve (Abszisse: Grad der Sättigung mit Ammonsulfat, Ordinate: ausgeflocktes Eiweiß) gibt es bei 50%iger Sättigung nicht einmal einen sehr deutlichen Knick (Abb. 1). In einem späteren Abschnitt (s. Abb. 12, S. 314) werden wir ferner sehen, daß auch bei gleicher Albuminkonzentration das Farbstoffbindungsvermögen der Albumine außerordentlich verschieden sein kann; Sera gleichen Albumingehaltes können unter sonst gleichen Bedingungen sehr verschiedene Farbstoffkonzentrationen quantitativ binden. Diese Beobachtung scheint deshalb besonders beachtenswert zu sein, weil das Farbstoffbindungsvermögen nach meiner Auffassung der biologischen Funktion der Serumeiweißkörper viel näher steht als die rein physikalisch-chemischen Eigenschaften der Refraktion und Neutralsalzfällbarkeit. Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß die Albuminfraction an sich offenbar sehr in ihrer Zusammensetzung wechseln kann. Mit Recht hat man *die Gruppen der Bluteiweißkörper verglichen mit den Strahlenarten eines Sprektums*: in beiden Fällen fließende Übergänge zwischen allen Schattierungen und doch in weiter voneinander entfernt liegenden Gruppen große physikalisch-chemische Unterschiede!

Wenn wir also bei der künstlich isolierten Albumin- oder Globulinfraction eines Serums für irgendeine physikalische oder chemische Eigenschaft einen

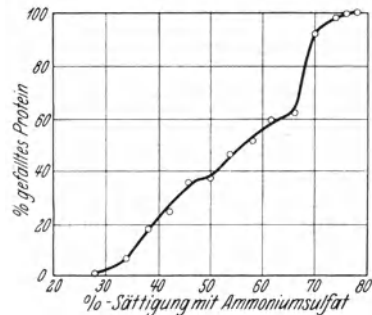


Abb. 1. Einfluß der Ammoniumsulfatkonzentration auf die Aussalzung der Serumproteine. Fällungsreaktion: pH etwa 7,0. Proteingehalt der Fällungsmischungen 1,5‰. [Aus TORBEN GEILL, Z. klin. Med. 110, 340 (1929).]

bestimmten Wert finden, so ist dies in den meisten Fällen die Summe bzw. der Durchschnitt aus vielen verschiedenen Einzelwerten, genau wie bei der Analyse eines aus irgendwelchen methodischen Gründen willkürlich herausgegriffenen Gebiets des Sonnenspektrums!

Auch betreffs des *isoelektrischen Punktes* unterscheiden sich die Albumin- und die Globulinfraktion. Der isoelektrische Punkt (jenes Reaktionsmilieu also, wo Ladung, Hydratationsgrad, Dissoziation und Stabilität ein Minimum erreichen) liegt für die Albumine bei etwa $p_H = 4,7$, für die Globuline etwa bei $p_H = 5,4$ (MICHAELIS und DAVIDSOHN, MICHAELIS und RONA, HARTL und STARLINGER). L. REINER fand für die isolierten Globuline eine isoelektrische Zone bei $p_H = 5,9$ und zwischen 4,6—4,1. Globuline verschiedener isoelektrischer Punkte konnte er jedoch nicht isolieren.

Bei der im Körper herrschenden Wasserstoffionenkonzentration ($p_H = 7,35$ bis 7,4) sind die Serumeiweißkörper negativ geladen. Dank ihrer sauren und basischen Atomgruppen sind sie *Ampholyte*.

Durch ihren amphoteren Charakter haben die Eiweißkörper auch zweifellos eine gewisse Pufferwirkung, indem sie je nach der Reaktion als schwache Säuren oder als schwache Basen wirken können.

Man hat noch andere *rein chemische Unterscheidungsmerkmale* der Albumine und Globuline gesucht. Man hat gezeigt, daß die Albumine weniger Glykokoll, aber mehr Schwefel besitzen als die Globuline (MÖRNER, desgleichen C. H. DHÉRÉ). H. K. BARRENSCHEEN und L. MESSINER wiesen auf die verschiedene Rotationsdispersion und Phosphorylierung als Zeichen chemischer Verschiedenheit hin. Auch der Lysingehalt beider Fraktionen soll verschieden sein; ebenso sollen in den Kohlehydratgruppen Unterschiede bestehen (MÖRNER).

Zu einer schärferen Abgrenzung der Serumeiweißfraktionen und ihrer Untergruppen sind diese rein chemischen Daten auch nicht geeignet, da nicht bewiesen ist, ob diese chemischen Unterschiede wirklich allen Untergruppen der durch Fällungsmethoden abgegrenzten Fraktionen eigen sind, bzw. wo im „Spektrum“ sie anfangen und wo sie aufhören.

Mit den *Fällungsmethoden* ziehen wir nur eine wahrscheinlich *sehr willkürliche, aus Gründen methodischer Einfachheit gewählte Grenze*. F. HOFMEISTER selbst schreibt darüber: „Daß die Löslichkeitsverhältnisse überhaupt kein wissenschaftliches Einteilungsprinzip darstellen, bedarf keiner Auseinandersetzung“¹. Die Fraktionen stellen ein Gemisch von verschiedenen, wahrscheinlich einander ähnlichen Eiweißkolloiden dar. Wir haben gewissermaßen eine „Population“ vor uns und keine „reinen Linien“, die wir analysieren und scharf definieren können. Auch die immunbiologischen Untersuchungen haben uns da nicht viel weiter gebracht. Wir wissen zwar, daß die *Antikörper* sich nach Elektrodialyse in dem *Globulinanteil* finden (G. KAPSENBERG). Andererseits fanden S. H. HURWITZ und B. H. WHIPPLE in Versuchen am Hund, daß kein strenger Parallelismus zwischen Globulinanstieg und Immunitäts- bzw. Toleranzentwicklung besteht. Von großem Interesse sind die Versuche von DÖRR und BERGER. Diese Autoren zeigten im Anaphylaxieversuch, daß *dem Serumeiweiß eine Art- und auch eine Fraktionsspezifität* zukommt. Folgende Fraktionen wurden (mittels Ammonsulfatfällungen isoliert) untersucht: Albumine, Pseudoglobuline, Euglobuline.

¹ HOFMEISTER: Erg. Physiol. 1, 799 (1902).

Die Albuminfraktion C (bei 56—66⁰/₀iger Sättigung mit Ammonsulfat ausfallend) und D (66—99⁰/₀ige Sättigung) zeigten keine Fraktionsspezifität. Die nicht als Antigen verwandten Fraktionen wurden in 15—80mal größeren Mengen im Anaphylaxieversuch vertragen als die Antigenfraktionen des gleichen Serums. Denselben Befund erhob E. SUAREZ.

Diese Versuche haben — wenn sie auch über die grundsätzlichen Unterschiede der Gesamtfractionen nichts aussagen können — doch einen methodischen Fortschritt gebracht: Im Anaphylaxieversuch kann man feststellen, ob ein Serumeiweißkörper, der vielleicht in einem stark abgeänderten Milieu die gleichen Fällungsgrenzen wie das Globulin hat, auch wirklich als Serumglobulin anzusehen ist. Dies war von großer Wichtigkeit, da von manchen Seiten behauptet wurde, man könne ohne besondere Schwierigkeiten Albumine in Globuline umwandeln.

L. MOLL glaubte z. B. festgestellt zu haben, daß Serum bei Erwärmung auf 60⁰, Verdünnung und Essigsäurezusatz, mehr Ausbeute an Globulin zeigte als vor der Bearbeitung. Das gleiche fand er bei Kaninchenserum nach einstündigem Erwärmen auf 58⁰ und Ammonsulfatfällung. Die so erhaltene „Globulinfraktion“ zeigt nach seinen Analysen dann auch den zu erwartenden geringeren Schwefelgehalt. Von E. A. HAFNER ist dagegen eingewandt, daß es sich offenbar wohl nur um eine Verminderung der Albuminstabilität handelt. Von HAMMARSTEN ist der Einwand erhoben worden, aus glykokollfreiem Albumin könne nicht glykokollhaltiges Globulin werden. Ferner wurde gezeigt, daß die Stickstoffverteilung des MOLLschen künstlichen „Globulins“ völlig dem der Albumine und nicht dem der Globuline entsprach. H. W. BYWATERS und G. S. TASHER-DOUGLAS prüften an dem künstlichen Globulin den Kohlehydrat-, Phosphor- und Schwefelgehalt nach und fanden, daß er viel mehr dem einer Albuminal als dem einer Globulinfraktion entsprach. Und schließlich konnte B. FANCONI im Anaphylaxieversuch zeigen, daß die künstlichen „Globuline“ MOLLs eine Anaphylaxie gegen Albumine, nicht aber gegen echte Globuline bewirken. Man muß also wohl annehmen, daß die *künstlichen „Globuline“* in Wirklichkeit *Albumine mit verschobenen Fällungsgrenzen sind* und sich nur wegen der sehr mangelhaften Definition der Fraktionen nicht ohne weiteres als Albumine erkennen lassen. Auch die nephelometrischen Untersuchungen ST. RUSNYAKS sind wohl so zu deuten; ebenso die von HERZFELD und KLINGER und von GUTZEIT.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß man die Globuline als ein einfaches Additionsprodukt von wasserlöslichem Eiweiß und Lipoiden angesehen hat (CHICK). Dafür angeführt wurde die Tatsache, daß bei Fällung der Globuline mit Ammonsulfat die Lipide mit dem Globulin zusammen ausflocken. HARTLEY extrahierte mit besonderer Methode die Lipide des Serums und fand, daß dann die Wasserlöslichkeit der Eiweißkörper stark zunahm, die Globuline also gewissermaßen „albuminartiger“ wurden. L. REINER konnte jedoch Serum, aus welchem gründlichst alle Lipide extrahiert waren, sehr wohl noch elektrodialytisch in Euglobulin und wasserlösliche Eiweißkörper (Pseudoglobuline und Albumine) trennen; er kommt deshalb zur Ablehnung der obigen Lipoidtheorie und glaubt vielmehr, daß die Euglobuline durch ein Eiweißschutzkolloid in Lösung gehalten werden und daß im salzarmen Medium diese schützende Bindung gesprengt wird. Andere Autoren glauben an strukturartige Bindungen zwischen Globulin und Albumin. KLOPSTOCK färbte isolierte Serumeiweißfraktionen mit verschiedenen

(anscheinend wahllos herausgegriffenen) Farbstoffen an und mischte sie dann wieder; er fand, daß stets *der* Farbstoff, mit dem er die Albumine angefärbt hatte, in der Mischung überwog. Er schließt daraus auf eine Umhüllung der Globuline durch die Albumine. Nachuntersuchungen fehlten bisher. In eigenen Versuchen konnte ich diese Beobachtung nicht bestätigen (vgl. S. 348).

W. C. RUPPEL, O. ORNSTEIN, F. KARL, O. L. LAASCH denken an komplexe Verbindungen zwischen den einzelnen Eiweißkörpergruppen. Die Bluteiweißkörper hätten dann untereinander gewissermaßen eine innere Struktur. — Gegen stärkere chemische Bindungen der Eiweißfraktionen untereinander spricht jedoch bis zu einem gewissen Grade das rein additive Verhalten der spezifischen Viscositäten und der spezifischen Refraktionen.

Wir haben so die Schwierigkeiten in der Definition und der genauen Charakterisierung der Serumeiweißkörperfraktionen kennengelernt. Die *eine* Eigenschaft der Fällbarkeit durch gewisse Ammonsulfatkonzentrationen ist zwar bei dem gleichen Serum methodisch gut reproduzierbar, ist aber für eine scharf umrissene Definition nicht im entferntesten ausreichend.

Über die Entstehung der Serumeiweißkörper.

Ablehnung der MOLLschen Hypothese (Genese direkt aus Nahrungseiweiß).
Bei diesem Mangel an eindeutigen chemischen und morphologischen Unterscheidungsmerkmalen entsteht nun die bei allen biologischen Problemen auftauchende Frage, ob eventuell aus einer *Verschiedenheit der Ursprungsorte* eine Charakterisierung und genaue Umschreibung, vielleicht sogar ein Hinweis auf die Funktion, zu gewinnen ist. Aber unsere Kenntnis über die *Entstehung der Bluteiweißkörper* ist ebenfalls sehr gering: Zwei Ansichten stehen sich da schroff gegenüber. L. MOLL glaubte, wie wir hörten, daß die Bluteiweißkörper aus dem Nahrungseiweiß direkt abzuleiten sind, daß daraus zunächst Albumine, aus diesen Globuline und aus diesen weiterhin Fibrinogen gebildet wird. Er kam zu dieser Anschauung, weil er, wie oben erwähnt, glaubte, eine Umwandlung von Albuminen in Globuline im Reagensglas beobachten zu können. Wir sahen schon, daß diese Umwandlungsmöglichkeit bisher keineswegs bewiesen ist.

Aber auch sonst spricht vieles gegen die MOLLsche Hypothese über die Entstehungsweise der Serumeiweißkörper. E. ABDERHALDEN und SAMUELY verfütterten einem Pferde nach großem Aderlaß reichlich Gliadin, ohne daß die darin enthaltene Glutaminsäure sich im Serum anreicherte. Bei Übertritt von unzerlegtem Eiweiß aus dem Darm in die Blutbahn hätte man dies unbedingt erwarten müssen. Auch nach Anlegung einer ECKSchen Fistel konnten sie bei Hunden nach Gliadinfütterung keine Beeinflussung der Serumeiweißzusammensetzung beobachten. Die Autoren schließen daraus, daß das Serumeiweiß schon in der Darmwand synthetisiert wird.

C. C. LINDER, C. LUNDGAARD, E. G. VAN SLYKE wiesen außerdem darauf hin, daß auch bei hochgradigen Nephrosen mit sehr niedrigen Bluteiweißwerten — insbesondere gerade Albuminarmut (bis 0,63 g^o/_o Albumingehalt!) — starke Eiweißzufuhr völlig wirkungslos ist; der Bluteiweißspiegel erhöhte sich auch nach täglicher Zufuhr von 140 g (3,9 g pro kg) Eiweiß nicht, sondern fiel sogar auf 3,77^o/_o Gesamtprotein ab (gleichzeitig allerdings Zunahme des Ascites!).

Ferner konnte P. MORAWITZ zeigen, daß auch der hungernde Hund nach großen Blutverlusten sein Serumeiweiß ohne Schwierigkeiten wiedergewinnt (desgl. H. P. SMITH, A. E. BELT, G. H. WHIPPLE).

Ferner gibt die MOLLSche Hypothese keinerlei Erklärungsmöglichkeiten für die Bluteiweißänderung (z. B. Globulinanreicherung) bei zahlreichen Krankheiten.

Über die MOLLSche Hypothese der Entstehung der Serumeiweißkörper wird man also zum mindesten sagen müssen, daß weder im Reagensglas, noch im Tierexperiment, noch in der klinischen Beobachtung sichere Argumente für ihre Richtigkeit zu finden sind.

Ablehnung der Hypothese von HERZFELD und KLINGER (Genese aus Zerfallseweiß). Die entgegengesetzten Anschauungen vertreten E. HERZFELD und R. KLINGER. Sie glauben, wie wir eingangs hörten, daß die grobdispersen Eiweißkörper (Fibrinogen) die vom Organismus neu gebildet sind und daß aus ihnen dann durch Peptisierung und Spaltung immer dispersere Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte entstehen über Euglobulin, Pseudoglobulin, Albumine, Albumosen bis hinab zum Harnstoff. Die zunehmende Peptisierung soll von den Eiweißsplittern selbst herrühren, die von den Eiweißkernen adsorbiert werden. HERZFELD und KLINGER haben z. B. durch Dialyse Fibrinogenlösungen zur Gerinnung gebracht; sie führen dies auf Entfernung der peptisierenden Eiweißsplitter zurück; die Teilchen haben dann gewissermaßen „kahlere“ Oberflächen und haften dadurch zusammen. Andererseits konnten sie Fibrinogengerinnung durch Pepton (besonders durch Pepton, das aus Fibrinogen hergestellt war) hemmen. Wirklich reine, von Abbauprodukten befreite Eiweißkörper erhält man nach ihrer Ansicht nur durch Kochen. Aber dann sind sie denaturiert! Die Abbauprodukte vermitteln die Löslichkeit. Natives Eiweiß besteht aus einem hochsynthetisierten festen Kern und einer oberflächlichen Schicht von daran haftenden höheren und tieferen Abbaustufen. Diese Bindung gibt den Ausschlag für das physikalisch-chemische Verhalten des Eiweißes. Die hochdispersen Serumeiweißkörper haben *viele* Eiweißspaltprodukte adsorbiert und werden von ihnen in Lösung gehalten. Denaturiertes Eiweiß löst sich in Wasser kaum, in NaCl etwas besser, nach Zusatz von Aminosäuren und besonders von NaHCO_3 schneller. Ferner kann man im Reagensglas auch umgekehrt hochdisperse Eiweißkörper (Albumine) durch Entfernen peptisierender Spaltstücke in grobdisperse (frühere) Formen zurückverwandeln, z. B. durch Zusatz von absolutem Alkohol zu einer vorher mit $n/300$ HCl isolierten und dann neutralisierten Albuminfraktion.

Aus diesen Vorstellungen über die Umwandlung der Bluteiweißkörper heraus glaubten HERZFELD und KLINGER nun als Ursprung des Fibrinogens — also der ersten Bluteiweißstufe — zerfallende Körperzellen (besonders weiße Blutzellen, Blutplättchen, z. T. auch Bindegewebe) ansprechen zu können. Durch Adsorption von Eiweißspaltstückchen wird aus dem zerfallenden Zelleiweiß zunächst Fibrinogen, dann Euglobulin — Pseudoglobulin — Albumine — Albumosen — Harnstoff. Das frisch von den Brustdrüsenzellen hergestellte Casein ist wegen seiner kurzen Vorgeschichte und den erst geringen Abbauvorgängen sehr grobdispers und wenig stabil. Bei der Phosphorvergiftung schwindet nach HERZFELD und KLINGERS Ansicht das Fibrinogen aus dem Blut durch die Steigerung der hydrolytischen Aufspaltung infolge schwerster Leberschädigung.

Zunächst wird man diesen Gedankengängen entgegenhalten müssen, daß es bisher noch nicht gelungen ist, im Reagensglas einwandfrei Globulin in Albumin umzuwandeln, ein Vorgang, der sich angeblich im Körper doch dauernd vollziehen soll; nur der gegenteilige Vorgang wurde angeblich einige Male beobachtet (vgl. oben MOLL u. a.). Auch die Monopolstellung, die HERZFELD und KLINGER den Eiweißspaltstücken als Peptisatoren einräumen, scheint nicht einwandfrei bewiesen zu sein. Die Peptisation von Emulsionskolloiden durch Salze, auch ohne jede Anwesenheit von Eiweißspaltstücken, ist ein in der Kolloidchemie durchaus geläufiger Vorgang.

Ferner werden wir später sehen, daß entgegen der HERZFELD und KLINGERSchen Ansicht gerade die Albumine (trotz ihrer doch angeblich so starken Besetzung mit dispergierenden Eiweißspaltstücken!) — wenigstens saure Farbstoffe — viel besser binden als die Globuline, die doch noch sehr viel mehr freie Adsorptionsflächen haben sollen. Zuzugeben ist allerdings, daß evtl. eine andersartige Bindung vorliegen könnte.

Vor allem sind aber gegen die HERZFELD und KLINGERSche Theorie über die Genese der Bluteiweißkörper sehr gewichtige biologische Bedenken vorzubringen: *Stoffe, welche aus dem Zerfall lebenswichtiger Zellen entstehen, haben ihren funktionellen Höhepunkt hinter sich*; gewiß können sie auf dem Wege zum vollkommenen Abbau noch einzelne kleinere Aufgaben erfüllen — etwa wie der Harnstoff, der diuretisch wirkt, oder die SH_2 -Gase im Darm, die die Peristaltik anregen; *für wichtigere Funktionen mit genauer Feineinstellung sind solche Stoffe nicht mehr brauchbar*; denn es fehlt ihnen eine grundlegende Vorbedingung jeder lebenswichtigen Funktion: die ungehemmte Dosierbarkeit und Anpassung an die wechselnde Beanspruchung. Eine Drüse, der Rohmaterial für die Sekretproduktion in reichlichen, sonst nicht beanspruchten Vorräten jederzeit zur Verfügung steht, kann auf den spezifischen Reiz hin ungehemmt sofort in Funktion treten und das geforderte Sekret absondern. Anders Stoffe, die aus dem Zerfall lebenswichtiger Zellen entstehen! Bei plötzlicher starker Beanspruchung müßte der Organismus dann z. B. in unserem Falle eigentlich noch lebenswichtige Zellen abtöten und abbauen, um den angeforderten Substratzustrom zu mobilisieren. Solche Kollisionen von endogenen Lebensnotwendigkeiten widerstreiten unseren biologischen Vorstellungen. Die endogenen Zerfallsprodukte des lebenden Organismus haben gewissermaßen eine sie „belastende Anamnese“; ihr Zustrom ist wenig regulierbar, es sei denn, daß ausgedehnte Depots vorhanden sind, wofür im speziellen Fall der Bluteiweißkörper nichts Sichereres anzuführen wäre. Je näher die Abbauprodukte dem noch an andere Funktionen gebundenen Ausgangsmaterial stehen, um so schlechter wird ihre Regulierbarkeit bei funktioneller Beanspruchung sein.

Wenn die HERZFELD-KLINGERSche Auffassung über die Genese der Serumeiweißkörper richtig ist, dann könnte man also den Serumeiweißkörpern nur unter Aufstellung zahlreicher Hilfhypothesen (verborgene sehr ausgedehnte Depots!) eine wesentliche Rolle zuschreiben. Die Serumeiweißkörper wären gewissermaßen ein „Schlackenstrom“ endogener Eiweißzerfallsprodukte.

Dagegen spricht jedoch sehr vieles. Zunächst wäre es sehr merkwürdig, daß dieser *Schlackenstrom in solch auffallend hoher Konzentration im Organismus kreist*. 7—8 g^o/₁₀ sind Konzentrationen, die man bei funktionslosen Substanzen

sonst niemals im Körper (und besonders niemals im Kreislauf!) antrifft; wie schnell verschwinden z. B. sicher funktionslose Stoffe, wie die in die Blutbahn injizierten Fremdstoffe, sofern sie nicht durch feste Bindung an die Serumeiweißkörper besonders lange im Kreislauf gehalten werden!

Ferner wäre es dann sehr merkwürdig, daß der Organismus so intensiv bestrebt ist, *nach Blutverlusten den Bluteiweißgehalt schnelligst wieder normal zu gestalten* (vgl. die Tierexperimente von P. MORAWITZ, auf die später S. 296 noch näher eingegangen werden soll). Es ist weiter darauf hinzuweisen, welche enorme Albuminurien der Organismus überstehen kann. T. GEILL schildert z. B. einen Patienten (Amyloidnephrose), der in 24 Tagen 480 g Protein mit dem Harn verlor, d. h. etwa 4mal so viel als sein Plasma zu Beginn enthielt. Betrachtet man in diesem Falle die Albuminfraktion im Harn getrennt, so schied er täglich etwa 17 g Albumine aus, was etwa der Hälfte des gesamten kreisenden Serumalbumins entsprach; jeden zweiten Tag mußte der Patient also seine Serumalbumine vollständig neu bilden!

Aber auch außer diesen vielleicht etwas spekulativ erscheinenden Betrachtungen lassen sich klinische Einwände gegen die HERZFELD- und KLINGERSche Theorie vorbringen. Unzweifelhaft finden wir bei vielen Krankheiten, wo offensichtlich Eiweiß zugrunde geht, die Erscheinung der Linksverschiebung im Bluteiweißbild. Aber als Beweismittel für die HERZFELD- und KLINGERSche Hypothese hat dieser Befund nur wenig Wert: der Parallelismus zwischen Eiweißzerfall und Linksverschiebung des Serumeiweißbildes ist doch offenbar sehr lückenhaft. Zunächst ist es sicherlich in den meisten Fällen sehr schwer abzuschätzen, ob bei einer Krankheit viel oder wenig Eiweiß zerfällt; noch schwerer ist es zu behaupten, daß *kein* Eiweißzerfall stattfindet! Bei den hochfiebernden Typhus- oder Miliartuberkulosepatienten findet sicherlich ein reichlicher endogener Eiweißzerfall statt; aber die Linksverschiebung des Bluteiweißbildes und mit ihr z. B. auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist relativ gering. Andererseits ist *bei der normalen Schwangerschaft* die ständige Globulinvermehrung kaum recht mit einem hochgradigen Eiweißzerfall zu erklären; es wäre da mehr Aufbau als Abbau zu erwarten. Man könnte einwenden, daß der Umbau des mütterlichen Gewebes und die schnell wachsenden jungen Zellen schnellen Eiweißzerfall bewirken(?). Dann wäre es aber sehr merkwürdig, daß im fetalen Kreislauf die *entgegengesetzte* Abweichung im Bluteiweiß sich findet (Albuminämie) (E. D. PLASS und C. W. MATTHEW). Im letzten Teil der Arbeit wird auf dieses merkwürdige reziproke Verhalten zwischen Schwangeren- und fetalem Serum noch einmal zurückzukommen sein (vgl. S. 371). Auch die quantitativen Verhältnisse sprechen sehr gegen die HERZFELD und KLINGERSche Hypothese: Wieviel Eiweiß müßte z. B. bei menstruierenden Frauen zerfallen, um im Gesamtblut eine Globulinvermehrung um nur 1% zu verursachen.

Aber selbst wenn man in allen Fällen von Linksverschiebung der Serumeiweißkörper erhöhten Eiweißzerfall klinisch annehmen könnte, dann wäre damit für die HERZFELD- und KLINGERSche Theorie nicht sehr viel gewonnen. Für die ersten Tage einer Erkrankung wäre dann wohl eine solche Vermehrung der noch grobdispersen Eiweißkörper einzusehen; aber dann müßte durch weitere Dispergierung derselben *auch eine absolute Erhöhung des Albuminspiegels entstehen*. Weshalb macht die Vermehrung des Eiweißzerfalls vor der Umwandlung in die Albumine plötzlich halt? Man müßte da eine sonst durch nichts bewiesene

gleichzeitige Hemmung der Umwandlung der Globuline in Albumine annehmen. Die Albumine sind ja bei diesen Krankheiten nicht nur nicht vermehrt, sondern meistens sogar vermindert.

Ferner macht H. F. FREY mit Recht den Einwand, daß die großen, aus frisch zerfallenen Zellen stammenden Eiweißteile kaum lange Zeit im Blute kreisen würden; sehr bald würden sie — in Analogie zu allen anderen Fremdstoffen und Schlacken — wahrscheinlich vom reticuloendothelialen Apparat abgefangen werden; lange, ehe sie im strömenden Blute sich in Fibrinogen hätten umwandeln können.

Ebenso können die Regenerationsversuche nach großen Blutentziehungen bei Hunden die HERZFELD- und KLINGERSche Hypothese nicht stützen. P. MORAWITZ senkte in seinen bekannten Versuchen bei Hunden den Bluteiweißspiegel durch Aderlässe und Nachfüllen von isotonischer und isoviscöser Erythrocytenaufschwemmung in LOCKEScher Lösung mit Gummi arabicum-Zusatz auf 20⁰/₁₀ der Ausgangswerte. Die *Regeneration* erfolgte in *der* Form, daß *zunächst die Albumine* wieder reichlicher auftraten; später regenerierten die Globuline schneller. MORAWITZ glaubte an Einstrom von Albumin aus dem Gewebe und aus den Parenchymzellen, wo Albumine gespeichert seien. Auch in den Versuchen von H. P. SMITH, A. E. BELT und H. G. WHIPPLE fand sich bei Hunden zunächst schnellere Regeneration von Albuminen. Diese Autoren konnten in 2—10 Minuten den Serumeiweißgehalt von 5—6⁰/₁₀ auf 1,5 bis 0,9 g⁰/₁₀ senken. In den ersten 15 Minuten fand sehr schneller Anstieg statt, dann 24 Stunden lang etwas langsamer und dann noch allmählicher. Bereits in 2—7 Tagen ist der normale Serumeiweißspiegel wieder erreicht! *Fibrinogen nahm zunächst langsamer zu als das übrige Eiweiß*; nach 24 Stunden hatte es jedoch bereits wieder die ursprüngliche Konzentration erreicht. Wenn der Bluteiweißspiegel sehr stark gesenkt wurde, wurden oft schwere (tödliche!) Shockerscheinungen beobachtet (Absinken des Blutdruckes, Untertemperatur, Erbrechen und Durchfälle). Dialysierte Serumlösungen ergaben solche Shockwirkungen nicht; die Ursache dieser Shockerscheinungen ist also der Mangel an Eiweiß und nicht das Fehlen irgendeiner dialysablen Substanz.

Aus diesen ausgezeichneten Arbeiten geht mit Sicherheit hervor, daß *die Bluteiweißkörper lebensnotwendig* sind. Die doch gewiß lebenswichtigen Erythrocyten wären nach prozentual gleich starker Verminderung sicherlich innerhalb 2—7 Tagen noch nicht wieder zur Norm ergänzt worden!

Bei plötzlichen Bluteiweißverlusten tritt also die Regeneration der einzelnen Fraktionen jedenfalls nicht streng in *der* Reihenfolge ein, wie HERZFELD und KLINGER sie für die normale Genese der Serumeiweißkörper annehmen, sondern zuerst sogar in umgekehrter Reihenfolge. Aber es ist zuzugeben, daß bei diesen extremen experimentellen Veränderungen doch vielleicht eine gewisse Depot-ausschüttung oder Abbau der noch übriggebliebenen Globuline in Albumine vorliegen könnte. Man wird sich andererseits kaum vorstellen können, daß diese rapide Regeneration der Serumeiweißkörper aus Zerfallsprodukten möglich ist. Die Ausschwemmung aus dem Gewebe könnte auf die Dauer auch nicht als ausreichende Erklärung angesehen werden. *Es müssen gerade nach diesen Versuchen aktive spezifische Produktionsstätten auch für die Bluteiweißkörper angenommen werden.*

Zusammenfassend wird man also sagen müssen, daß weder allgemein biologische Gesichtspunkte, noch Reagensglasversuche, noch klinische Beobachtungen, noch Tierversuche die HERZFELD-KLINGERSchen Theorien über die Bluteiweißkörpergenese hinreichend stützen können. Einige der mitgeteilten Überlegungen und Tatsachen sprechen sogar unbedingt gegen ihre Richtigkeit.

SAHLI bezeichnet das Plasma als ein Sekret aller Zellen des Organismus; er denkt dabei offenbar an einen unendlich mannigfaltigen Mikrokosmos mit den verschiedenartigsten chemischen und physikalischen Kräften. Dieser Glaube an eine ubiquitäre Genese bedeutet einen gewissen Verzicht auf weiteres Suchen nach einheitlicher Genese und Funktion und gibt auch keine ganz befriedigende Erklärung für die auffallend schnelle Regenerierbarkeit der Serumeiweißkörper.

Ablehnung der Anschauung von H. C. FREY (Genese aus den Thrombocyten). Schließlich sei noch kurz auf eine Theorie eingegangen, die H. C. FREY entwickelt. Er glaubt, die Blutplättchen als „ubiquitären Spender der grobdispersen Bluteiweiße“ ansehen zu können. Als Argumente führt er Folgendes an: Im frischen Blutpräparat bilden sich Fibrinfäden stets zuerst in der Umgebung zerfallender Plättchen. Diese bekannte Beobachtung hat zweifellos keine große Beweiskraft. Auch das schematische Diagramm, welches von ihm nach Literaturangaben zusammengestellt ist, hat nur bedingten Wert. Die darin dargestellte Aufeinanderfolge der negativen Phasen von Globulinen, Fibrinogen und Thrombocyten im direkten Anschluß an eine Infektion wäre gewiß interessant, wenn sie sich in den in Aussicht gestellten Tierversuchen des Autors genau demonstrieren ließe. Andererseits ist zu betonen, daß die bisherigen klinischen Beobachtungen für nahe Beziehungen zwischen Thrombocyten und Serumeiweißkörpern kaum sprechen. Weder STARLINGER und WINANDS, noch wir selbst, konnten bei ausgesprochenen Thrombopenien (Benzolvergiftung, Morbus WERLHOF, Panmyelophthisen) irgendwelche aus dem üblichen Rahmen herausfallende Bluteiweißbilder finden. Folgende Tabelle mag das zeigen:

Nr.	Diagnose	Albumin %	Globulin %	Gesamt- ergebnisse %	Refraktion %	Blut- plättchen
23	Benzolvergiftung	4,73	2,3	7,0	7,63	6600
161	Benzolvergiftung	5,1	2,5	7,6	7,85	4000
528	Panmyelophthisen	2,5	4,0	6,5	6,66	5300
531	Panmyelophthisen	2,6	5,2	7,8	7,7	
98	Panmyelophthisen	2,49	4,95	7,35	7,87	18000
328	Essentielle Thrombopenie . .	2,7	3,1	5,8	5,79	52000
526	Akute myeloische Leukämie .	3,3	2,7	6,0	6,33	10000

Andererseits wäre es wichtig, bei besonders auffallenden Bluteiweißbildern, wie Myelomen (vgl. S. 298—300) und Kala-Azar, die Thrombocytenverhältnisse genau zu untersuchen. Bei einem Falle von Myelom mit hohen Eiweißwerten wurden auch Thrombocyten gezählt; es fanden sich normale Thrombocytenwerte. Über Kala-Azar, welches nach den Untersuchungen von WU und SIN u. a. ja so besonders hochgradige Globulinämie (Antimonprobe!) hat, habe ich in der in- und ausländischen Literatur nur eine Thrombocytenzählung finden können (35 000 bei MOLLOW). Aber es handelt sich da um keinen typischen Fall von Kala-Azar, und es fehlt ein gleichzeitiger Bluteiweißbefund. Bei Nephrosen, wo ja die Bluteiweißkörper auch sehr stark verändert sind, scheinen die Thrombocytenzahlen

normal zu sein (BELTZ). Wie wir später sehen, wird man ganz besonders auf manche Myelome achten müssen, wenn man den Ursprung besonderer Alterationen der Bluteiweißkörper aufdecken will. Einzelne Fälle von Plasmocytomen —

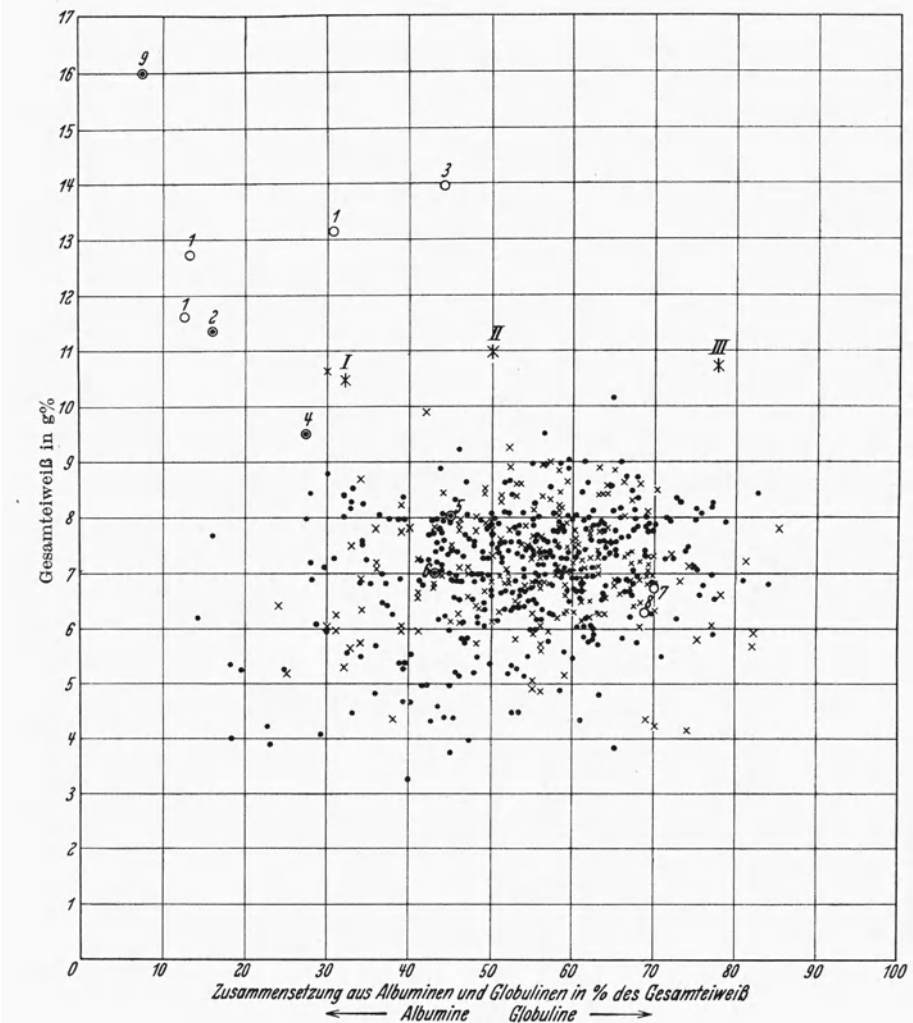


Abb. 2. Die Bluteiweißbilder von 676 ausgesprochenen Krankheitszuständen sind in obiges Koordinatensystem eingezeichnet, und zwar 280 Fälle von STARLINGER¹ und WINANDS und 396 Fälle von mir; außerdem habe ich noch einige andersartige Hyperproteinämien von WU, LOEPER, SALVESEN aus einem Gesamtmaterial von 141 untersuchten Fällen mit eingezeichnet. Die Myelome stammen wie aus der Abbildung hervorgeht, von PERLZWEIG, VEIL, ROWE, HEWITT und mir.

Serumeiweiß-Analysen: Verschiedenste Krankheiten. × STARLINGER u. WINANDS, ● BENNHOLD. ○ Myelome: 1 PERLZWEIG, 2, 4, 5, 6, 9 BENNHOLD, 3 VEIL, 7 ROWE, 8 HEWITT. * Hyperproteinämien (ohne Myelom) aus 152 Fällen der Weltliteratur: I WU, II LOEPER, III SALVESEN.

vielleicht auch von anderen Myelomen — gehen nämlich mit einer sonst kaum je beobachteten hochgradigen Hyperproteinämie, insbesondere Globulinämie, einher (vgl. Abb. 2). Der erste solche Fall wurde 1928 von W. A. PERLZWEIG,

¹ Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn STARLINGER für die freundliche Genehmigung, seine Untersuchungsergebnisse mit in dieses Diagramm aufzunehmen, danken.

G. DELRUE und CH. GESCHICKTER festgestellt. Im September 1928 konnte ich, ohne den Fall von PERLZWEIG und M. zu kennen, selbst einen gleichen Fall beobachten; im Oktober 1928 W. H. VEIL einen noch ausgesprocheneren, den er mir freundlicherweise zur Verfügung stellte, wofür ich ihm nochmals bestens

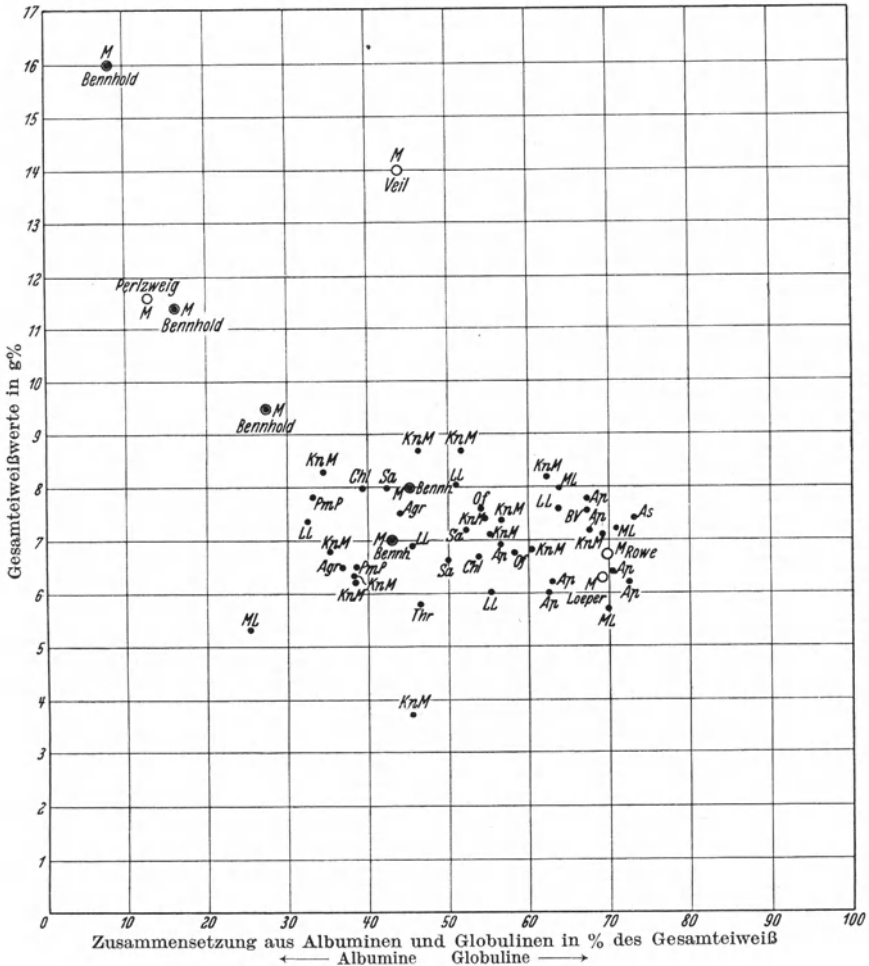


Abb. 3. Serumeiweiß-Analysen bei Myelom und anderen das Knochenmark in Mitleidenschaft ziehenden Erkrankungen: MO Myelom. LL Lymphat. Leukämie. ML Myeloische Leukämie. KnM Knochenmetastasen. Thr Thrombopenie. Ap Anaemia perniciosa. Sa Sarkomatose. Agr Agranuloctose. PmP Panmyelophthise. Chl Chlorom. BV Benzolvergiftung.

Die gleiche Anordnung des Diagramms wie Abb. 2. Die Myelome zeigen zum Teil sehr viel stärkere Abweichungen von der Norm als irgendeine der übrigen das Knochenmark in Mitleidenschaft ziehenden Krankheiten.

danke. Die Sera der übrigen Myelomfälle verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Herren Professor KNACK, Professor EMBDEN, Dr. BERTRAM vom Allg. Krankenhaus Barmbeck. Die histologischen Befunde erhob Herr Professor GRÄFF. Mit ausführlicheren klinischen Daten werden die Fälle an anderer Stelle veröffentlicht werden. Wie weit sich solche Serumeiweißbilder von der Norm und gewöhnlichen Streuung entfernen können, zeigt nebenstehendes Diagramm deutlich (Abb. 2).

Die auffallenden Bluteiweißbilder bei Myelom weisen vielleicht auf bestimmte Knochenmarkszellen als Ursprungsstätte hin. Für bindende Schlüsse auf die Bildungsstätten der Bluteiweißkörper reichen diese Befunde bei Myelomen natürlich noch nicht aus. Immerhin scheint es zu lohnen, weiteres Material gerade an Myelomen zu beobachten und autoptisch die Zellart der Tumoren genau zu registrieren.

Ein interessanter Befund der oben ausführlich zitierten amerikanischen Autoren WHIPPLE und Mitarbeiter muß hier noch erwähnt werden. Sie fanden nämlich, daß der Shock nach Plasmaentfernung („Plasmapherese“ nach ABEL, ROWNTREE und TURNER) sehr viel regelmäßiger und schwerer auftrat, wenn vor der Bluteiweißentziehung die Leber mit Chloroform oder Phosphor geschädigt war. Nach ECKScher Fistel und Lebervergiftungen sinkt der Fibrinogengehalt des Blutes ab (CORIN und ANSIAUX). Das Lebervenenblut soll reicher an Fibrinogen sein als das übrige Blut. Ferner hat STARLING bereits 1894 auf den besonders hohen Fibrinogengehalt der Leberlymphe aufmerksam gemacht. STARLINGER weist ferner darauf hin, daß bei Leberparenchymerkrankungen (Icterus catarrhalis) eine Hypoproteinämie häufig vorkommt. Ich kann das aus meinen Untersuchungen nicht bestätigen. Vgl. auch die hohen Albuminwerte und das hohe Farbstoffbindungsvermögen bei den meisten ikterischen Seren (Abb. 12, S. 314). Auch ST. RUSZNYAK konnte keine Hypoproteinämie finden. — SENSU nimmt auf Grund von Proteolyseversuchen an, daß Leber und Muskel bei der Bildung und Vermehrung der Bluteiweißkörper mitwirken, die Leber mehr betreffs der Albumine, der Muskel und das Knochenmark mehr betreffs der Globuline. Aber auch diese Beobachtungen sind nur unbestimmte Hinweise und können über den Ursprung der Serumeiweißkörper Endgültiges nicht sagen. Stelle ich — veranlaßt durch obige Myelombefunde — die Bluteiweißbilder aller von mir untersuchten Krankheiten zusammen, die mit irgendwelchen wesentlichen Veränderungen im Bereiche des Knochenmarks einhergehen, so finde ich keineswegs irgendwelche regelmäßigen Veränderungen der Serumeiweißkörper (vgl. Abb. 3). Das Verhalten der Myelomsera muß also wohl ganz spezielle, vielleicht an eine bestimmte Zellart gebundene Ursachen haben. Auch das Auftreten des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers im Blut und Urin könnte man mit einer gestörten Serumeiweißproduktion durch Knochenmarksprozesse in Verbindung bringen (vgl. MAGNUS-LEVY). Wir kommen also zu dem Ergebnis, daß irgendwie sichere Erkenntnisse über den Entstehungsort der Bluteiweißkörper uns noch völlig fehlen. Eine Einteilung oder Charakteristik der Bluteiweißkörper nach ihrer Genese ist deshalb unmöglich; und was für unser Hauptthema noch wesentlicher ist: für die Frage nach der Funktion können wir daraus auch keine Klärung erwarten.

Über die Funktion der Serumeiweißkörper.

Das Wesen einer Transportfunktion, demonstriert an den Blutzellen.

Über die mikroskopisch darstellbaren cellulären Elemente des Blutes sind unsere Kenntnisse sehr viel umfangreicher. Die Handbücher der Blutkrankheiten können in hunderten von Seiten über morphologische und klinische

Einzelheiten der Blutzellen berichten. Auch über die *Funktion der Blutzellen* wissen wir einiges: Die *roten Blutkörperchen* sind durch ihren Hämoglobingehalt dazu befähigt, Sauerstoff in erhöhter Konzentration aufzunehmen, ihn im Körper herumzuführen und an den Stellen des Bedarfs abzugeben; sie stellen ein Transportmittel des Körpers für Sauerstoff dar. *Zum Wesen eines physiologischen Transportmittels gehört unseres Erachtens Folgendes: Erstens lockere Bindung des zu transportierenden Substrates an das Transportmittel (das Substrat verliert dadurch jede eigene Bewegungsfähigkeit). Zweitens: Umherbewegung des Vehikels innerhalb bestimmter vom Organismus vorgeschriebener Bahnen und drittens: Ablösung des Substrates vom Vehikel an den Stellen des Bedarfes oder der Ausscheidung.* Diese drei Punkte unterscheiden den „Transport“ im funktionellen Sinne grundlegend von dem Begriff der regellosen Bewegungen. *Bewegung ist nur eine primitive Vorbedingung jedes Transportmechanismus'*, erschöpft den Begriff jedoch keineswegs. Außer der Bewegung gehört ein richtig funktionierendes Vehikel dazu. Die Zirkulation des Blutes kann intakt sein und doch der Sauerstofftransport völlig darniederliegen, z. B. bei einer CO-Intoxikation, wo die Vehikel durch Bildung von Kohlenoxydhämoglobin unbrauchbar geworden sind für den Sauerstofftransport. Wir wissen ferner, daß im lebenden Organismus diese Sauerstofftransportmittel sich den Transportnotwendigkeiten gut anpassen: Einerseits regenerieren sie schnell, z. B. nach Blutverlusten; andererseits werden sie bei besonders großen funktionellen Anforderungen in abnorm großer Zahl gebildet, so z. B. bei kongenitalen Herzfehlern; dort ist die Sauerstoffversorgung des Gewebes dadurch gefährdet, daß in den Arterien Mischblut (arterieller und venöser Beschaffenheit) zirkuliert; durch Vermehrung der Erythrocyten (symptomatische Polycythämie) weiß der Organismus trotzdem einen hinreichenden Sauerstofftransport sicherzustellen.

Eine Vehikelfunktion kennen wir auch von den *weißen Blutzellen*; sie sind wohl in der Hauptsache Träger von Fermenten, die durch sie an die Orte des Bedarfes (z. B. Entzündungsherde) transportiert werden. Ebenso die Blutplättchen als Träger des Gerinnungsfermentes! Mögen diese Funktionen der Blutzellen unvollständig sein, insbesondere betreffs der durch sie transportierten Stoffe — so haben wir doch wenigstens eine allgemeine Vorstellung darüber, wozu sie im Organismus dienen

Bisherige Ansichten über die Funktion der Serumeiweißkörper.

Die Funktion der Serumeiweißkörper als Nährlösung wird als unzureichende Erklärung abgelehnt. Bis vor wenigen Jahren fehlte uns betreffs der Bluteiweißkörper noch jede allgemeine Vorstellung über ihre Funktion. Nur vom *Fibrinogen* weiß man seit langem, daß wenigstens *eine* Funktion darin besteht, bei Verletzung der Gefäße durch Pfropfbildung die Gefäßwunde abzudichten. — Man hat die Bluteiweißkörper als *Nährlösung* betrachtet; das zirkulierende Bluteiweiß sollte gewissermaßen ein Nahrungsdepot darstellen, aus dem die Zellen ihren Bedarf decken können, ähnlich wie es etwa der Blutzucker ist. Es ist wohl anzunehmen, daß Zellen des Körpers Eiweißteile des Plasmas als Nahrungsstoffe mitbenutzen; aber einen *so hohen Eiweißgehalt von 7—8%* erklärt das *in keiner Weise*. Ferner wäre es, wenn alles Eiweiß des Serums zur

Ernährung der Zellen gebraucht würde, sehr merkwürdig, daß die gewiß ernährungsempfindlichen Zellen, die dem Liquor cerebrospinalis und dem Kammerwasser benachbart sind, solch niedrigen Eiweißgehalt in ihrer Umgebung ertragen, ohne Ernährungsstörung — und noch dazu, obgleich diese Flüssigkeit *stagniert*, lokale Eiweißabgaben also viel langsamer wieder ergänzt werden! Der Liquor cerebrospinalis enthält nur 0,03—0,05% Eiweiß, das Kammerwasser des Auges nur 0,016% (MAGITOT und MESTREZAT). Bei Eiweiß-Nährlösungen müßte man — teleologisch betrachtet — umgekehrt erwarten, daß die *stagnierende Lösung eiweißreicher wäre als die zirkulierende*.

Die Funktion als Pufferlösung wird als unzureichend abgelehnt. Man hat dann die *puffernde Wirkung* der Eiweißkörper als amphotere Kolloide angeführt und hat darin eine wesentliche Funktion sehen wollen. Erst in den letzten Jahren hat K. GOLLWITZER-MEIER diesen Gesichtspunkt wieder hervorgehoben. Demgegenüber wurde aber von MOND und NETTER aus dem HÖBERSchen Institut darauf hingewiesen, daß die an die Eiweißkörper des Blutes gebundenen Alkalimengen geringer als 1% der überhaupt im Blute vorhandenen sind. Sehr stark kann die puffernde Wirkung der Serumeiweißkörper demnach wohl nicht sein. Sie ist auch bekanntlich nicht im geringsten imstande, in vitro bei Kohlensäureabdunstungen das p_H des Serums aufrecht zu erhalten. ROBERTSON schätzt die puffernde Wirkung der Eiweißkörper auf etwa $\frac{1}{5}$ derjenigen der Bicarbonate. Die Hauptpufferung geschieht also doch wohl zweifellos durch die Salze.

Die wichtige Funktion als Lösungsmittel wird anerkannt. Sehr viel bedeutungsvoller für den Organismus ist aber dann noch die auffallend vielseitige Wirksamkeit des Serums als *Lösungsmittel*. Die sonst nur in Fett löslichen Sudanfarbstoffe lösen sich z. B. unter Umständen auch im Serum (J. NAGEOTTE). Diese enorm starke lösende Kraft des Serums wird auch technisch in der Kolloidchemie häufig ausgenutzt. Eine Anzahl technisch viel angewandter Schutzkolloide nehmen von den Serumeiweißkörpern ihren Ausgangspunkt. Im Blute selbst können verschiedene Substanzen in übersättigter — oder wenigstens zeitweise übersättigter — Lösung kreisen (Harnsäure, Bilirubin, Cholesterin) („Kolloidnaszierung“ nach H. SCHADE). Nach MOORE und ROAF löst sich Chloroform in H_2O zu 0,95%, in Serum zu 4%, Äther in H_2O zu 8%, in Serum zu 11%, Äthylacetat in H_2O zu 7,9%, in Serum zu 10%. Angeblich spielen bei dieser Löslichkeitsberechnung die Lipide keine Rolle. Entsprechend seiner schützenden Wirkung hat Serum eine hohe Goldzahl und eine hohe Rubinzahl (ZSIGMONDY, Wo. OSTWALD).

Bildung von Antikörpern gehört in das Gebiet der pathologischen Physiologie. Ferner hat man die Serumeiweißkörper mit der *Bildung von Antikörpern* in Beziehung gebracht. A. MALLARDO hat z. B. gezeigt, daß die Präcipitine zu finden waren in einer Eiweißfraktion, die er nach ihrem Verhalten bestimmten Ultrafiltern gegenüber als Albumine auffaßt. V. SCAFFIDI fand das gleiche für die Hämolyse. PIETRE und CHRÉTIEN trennten mit der Acetonmethode die Globuline ab und fanden die Hämolyse ebenfalls in der Albuminfraktion. KAPSENBERG fand die Agglutinine und Reagine der Wa.R. nur in der dialytisch isolierten Globulinfraktion. Wie sich nun auch die verschiedenen Immunitätsfraktionen zu den Serumeiweißkörpergruppen verhalten mögen — als sicher ist anzunehmen, daß in ihrer Entstehung und in ihrem Funktionieren nahe

Beziehungen zu den Bluteiweißkörpern bestehen (vgl. auch SAHLI). Aber streng genommen gehören diese Schutzmaßnahmen des Körpers gegen eingedrungene Krankheitserreger oder parenteral einverleibtes Eiweiß nicht zu den Normalfunktionen eines Systems, sondern zur pathologischen Physiologie.

Kolloidosmotischer Druck stellt eine wichtige, aber nicht die alleinige Funktion der Serumeiweißkörper dar. Anders ist es mit Funktionen der Bluteiweißkörper, die zuerst von E. A. STARLING in den letzten Jahren von KROGH und besonders von H. SCHADE und F. CLAUSSEN untersucht wurden. Diese Autoren zeigten Folgendes: Die Bluteiweißkörper haben die Fähigkeit, Wasser zu binden; sie halten das Wasser mit erheblichen, deutlich meßbaren Kräften fest (*Quellungsdruck*, „*Kolloidosmotischer Druck*“, „*Onkotischer Druck*“). Dieser onkotische Druck der Serumeiweißkörper beträgt normalerweise 2,5—2,7 mm Hg (d. h. ein Druck von 2,7 mm Hg ist notwendig, um aus den hydratisierten Eiweißkörpern gerade etwas Wasser abzapfen). Diesem onkotischen Druck wirkt nun im lebenden Organismus der Blutdruck entgegen. Der onkotische Druck hat das Bestreben, Wasser in das Blutgefäßsystem einzusaugen, der Blutdruck sucht Flüssigkeit herauszupressen. Zunächst — in dem arteriellen Teil der Capillare — überwiegt in diesem Kräftespiel der Blutdruck; es entsteht ein Flüssigkeitsstrom aus dem Gefäß in das Gewebe. Im weiteren Verlauf der Blutgefäßbahn gewinnt mit dem Absinken des Blutdruckes das Quellungsvermögen der Eiweißkörper die Oberhand: Von einem bestimmten Punkte an kommt es zu einem Rückstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn. Als weiterer Faktor spielt hier auch noch die wasserbindende Kraft des Gewebes eine — vielleicht sehr große — Rolle (vgl. P. MEYER). Hätten wir keine Eiweißkörper im Blut, so würde der Blutdruck ohne Gegengewicht Flüssigkeitsabstrom aus der Blutbahn in die Gewebe bewirken, bis zum völligen Kollabieren aller der Blutgefäßpartien, die nicht über anatomische Stützvorrichtungen in den Wandungen verfügen. Betreffs näherer Einzelheiten, insbesondere betreffs der Rolle der Niere in diesem Geschehen, sei auf die Originalarbeiten von SCHADE und CLAUSSEN und von KROGH verwiesen. Durch ihr Wasserbindungsvermögen schützen die Eiweißkörper den Organismus vor hemmungslosem Abstrom von Wasser aus der Blutbahn in das Gewebe. Die Eiweißkörper beschlagnahmen einen Teil des zirkulierenden Wassers (Quellungs- oder Hydratationswasser); *dieses an die Eiweißkörper gebundene Wasser gehorcht, was Diffusions- und Lösungsvermögen von Salzen usw. anlangt, anderen Gesetzen als freies Wasser*; solange es als Hydratationswasser an hydrophilem Eiweiß haftet, ist es *an die Bahnen dieser im Vergleich zum Wassermolekül riesenhaften Molekülaggregate gebunden* (das Molekulargewicht des Wassers beträgt 18, das Molekulargewicht der Albumine dagegen, wie wir oben schon hörten, etwa 32—45 000). Membranen und Schichten, die für freies Wasser gar kein Hindernis darstellen, sind für dieses gebundene Wasser jetzt unüberwindliche Hindernisse. *Das gebundene Wasser hat sein physikalisches Eigenleben weitgehend eingebüßt*; die großen Eiweißteilchen führen es als willenloses Anhängsel auf den ihnen vorgeschriebenen Bahnen mit, bis sie an Stellen des Körpers kommen (Anfangsteil der Capillaren), wo die Bedingungen zur Abgabe von Wasser gegeben sind und so der physiologische Abstrom des Wassers aus der Blutbahn erzielt wird. Wenn man will, könnte man hier von einer *Transportfunktion der Bluteiweißkörper dem gebundenen Wasser gegenüber* sprechen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß die Regulierung

des Wasserhaushaltes mit Hilfe des onkotischen Druckes die einzige oder auch nur die Hauptfunktion der Bluteiweißkörper ist. Nach G. v. FARKAS hat das Fibrinogen keinen meßbaren onkotischen Druck. Auch der onkotische Druck der Globuline ist relativ niedrig; er beträgt für eine 1%ige Globulinlösung 2,51 cm H₂O; für eine 1%ige Albuminlösung dagegen 6,8 cm H₂O (spezifischer onkotischer Druck). Außerdem können sehr große Schwankungen der Bluteiweißkörper auftreten ohne jede Störung des Wassertransportes, und schließlich geht die Entwässerung von Ödemen keineswegs stets mit gradlinigem Anstieg des onkotischen Druckes einher. Bei der Entwässerung von Nephrosepatienten, die oft gerade die stärksten Senkungen des onkotischen Druckes im Serum aufweisen, findet man zuweilen nicht nur keinen Anstieg, sondern sogar ein weiteres Absinken des onkotischen Druckes der Serumeiweißkörper während der Ödemausschwemmung (E. KYLIN, sowie P. MEYER).

Ein tonisierender Einfluß der Serumeiweißkörper auf die Gefäßmuskeln nach WESTPHAL erscheint noch nicht genügend bewiesen. Einen tonisierenden Einfluß der Serumeiweißkörper *auf die Gefäßmuskulatur* nehmen K. WESTPHAL und seine Mitarbeiter an. H. U. ALBRECHT und A. v. BROCHOWSKI fanden am Gefäßstreifenpräparat (Kalbsarterien) nach der Methode von O. B. MEYER, daß globulinreiche Menschensera schwächer kontrahierend auf die Gefäßmuskulatur wirken als globulinarme Sera. 14 Versuche zeigten den geschilderten Ausfall. 2 verliefen entgegengesetzt (allerdings möglicherweise Pituitrineinfluß). Unterschiede im Cholesteringehalt waren nicht maßgebend, wie Kontrollversuche zeigten. WESTPHAL ist geneigt, die Blutdrucksenkung bei vielen Infektionskrankheiten mit der dabei beobachteten Globulinvermehrung in Zusammenhang zu bringen. Er stellt sich vor, daß durch Anreicherung der Globuline (mit ihrem näher am Reaktionsmilieu gelegenen isoelektrischen Punkt) auch Änderungen in den Grenzflächenpotentialen der glatten Muskelfasern entstehen, ähnlich der Beeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten. Rein methodisch ist gegen die Arbeit von ALBRECHT und v. BROCHOWSKI einzuwenden, daß nach der Kritik von STARLINGER und seinen Mitarbeitern die refraktometrische Methode nach ROBERTSON nicht als ganz zuverlässig anzusehen ist. Zum Teil sind außerdem die angegebenen Bluteiweißmengen überraschend extrem; z. B. bei einem Patienten mit chronischer Gastroenteritis 0,81659 (!) g% Globulin und 6,39548% Albumin; in anderen Fällen (Versuch 20 und 23) sind die Albuminwerte so gering, daß eine Trennung in Albumin und Globulinfraktion nicht möglich war. Vor allem aber steht das Experimentum crucis mit isolierten Albumin- und Globulinfraktionen noch aus. Elektrodialytisch gereinigte Albumin-, Paraglobulin-, Euglobulin- und Globulinfraktionen von Pferdeblut in Tyrodelösung aufgeschwemmt, ergaben keine brauchbaren Ergebnisse. Das scheint sehr gegen die oben angegebene Bedeutung des isoelektrischen Punktes der Globuline zu sprechen; denn dieser ist durch die Elektroultrafiltration nicht geändert; er wird ja gerade in den so isolierten Fraktionen bestimmt. Die von den Autoren angenommene ungünstige Beeinflussung der Arterienstreifen durch die Ultrafiltration ist deshalb besonders auffallend, da ja sogar eine einfache Tyrodelösung das O. B. MEYERSche Gefäßpräparat lange Zeit funktionsfähig erhält. In Versuchen mit eiweißfreien Serumultrafiltraten müßte es sich zeigen, ob wirklich die Änderung der Serumeiweißkörper für die Kontraktion des Arterienstreifens von Bedeutung ist und ob nicht gelöste Stoffe anderer

Art der wesentliche Faktor für die Beeinflussung sind. Die Versuche von H. HANDOVSKI und E. P. PICK können nicht ohne weiteres auf die Versuchsanordnung von ALBRECHT und v. BROCHOWSKI angewandt werden. HANDOVSKI und PICK fanden am LÄWEN-TRENDELENBURG-Präparat, daß Serum beim Altern oder nach Schütteln mit Kieselgur stärker vasoconstrictorisch wirkt und daß diese Wirkung an der durch Dialyse abgetrennten Albuminfraktion haftet. Der strenge Beweis, daß es sich dabei um direkte Wirkung der Serumeiweißkörper handelt, ist nicht erbracht; es könnte sich eventuell um andere, in der gleichen Fraktion befindliche (adsorbierte oder freie) Stoffe handeln. Die Rolle der Serumeiweißkörper als direkte oder indirekte Tonusregler der Gefäße ist also ebenfalls noch durchaus hypothetisch.

Eigene Versuche.

Über weitere Funktionen der Serumeiweißkörper wissen wir kaum etwas. Die Forschung ist in diesen Untersuchungen durch mehrere Umstände sehr behindert. Vor allem fehlt uns, wie wir oben ausführlich darstellten, eine eindeutige, klar definierte Einteilung der verschiedenen Arten von Bluteiweißkörpern. Das Verfolgen bestimmter charakterisierter Eiweißteilchen im Organismus ist dadurch unmöglich gemacht. Die Strukturchemie läßt bei diesen unendlich komplizierten Molekülen fast vollständig im Stich. ABDERHALDEN hat berechnet, daß aus 20 Aminosäuren sich allein 2 Trillionen Polypeptide bilden lassen und aus diesen Polypeptiden dann praktisch unendlich viele Eiweißkörper. Aber auch die physikalisch-chemische Charakterisierung, besonders der Serumeiweißkörper, ist denkbar ungenügend: es bleibt uns eben zunächst nur eine grobe, rein von methodischen Gesichtspunkten diktierte Einteilung: nämlich die der Fällbarkeit mit Ammonsulfat.

In diesen Schwierigkeiten schien mir das Arbeiten mit Farbstoffen neue Wege zu eröffnen. Ich bin deshalb während der letzten 6 Jahre, zuerst als Assistent an der ROMBERGSchen Klinik in München, dann als ROCKEFELLER-FELLOW im WOLFGANG OSTWALDSchen Laboratorium in Leipzig und in den letzten 4 Jahren im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg diesen Problemen nachgegangen.

Serumeiweißsol bindet zahlreiche saure und auch basische Farbstoffe.

Die Bindung von Farbstoffen an die Eiweißsole wurde wohl zuerst von H. BECHHOLD untersucht. In Ultrafilterversuchen wies er eine Bindung von Methylblau an Eiweißsole nach (1907). Das Wort „Bindung“ soll in dieser Arbeit ganz allgemein ein Haften bedeuten und soll nichts über die Natur dieses Vorganges (ob physikalisch oder hauptsächlich chemisch) aussagen. SÖRENSEN zeigte 1909 bei seinen Indicatorenstudien, daß Eiweißzusätze die Indicatorenfarbstoffe zum Teil binden („Eiweißfehler“). RAEHLMANN beobachtete unter dem Ultramikroskop das Zusammenflocken von Eiweißteilchen und Farbstoffteilchen. Die Bedeutung dieser Bindung für biologische Probleme wurde zuerst von U. FRIEDEMANN studiert. Er fand bei Kammerwasserstudien mit Fluorescein, daß dieser saure Farbstoff durch Serumzusatz an der Diffusion durch tote Membranen gehindert wird, während der gleiche Farbstoff diese Membran in wässriger Lösung ohne Schwierigkeiten passierte. Allgemeinere Beachtung fanden diese nur

ganz kurz veröffentlichten Beobachtungen nicht. 1922 fand J. DE HAAN in experimentellen Untersuchungen mit Trypanblau, Trypanrot, Fluoresceinkalium, Phenolrot, Indigocarmin und Lithiumcarmin, daß der Farbstoff im Organismus des Wirbeltieres nicht im freien Zustande vorkommt, sondern mehr oder weniger quantitativ an die Teilchen der Eiweißsole (Plasma und Gewebsflüssigkeit) adsorbiert ist. 1923 haben E. K. MARSHALL und J. L. VICKERS in Ultrafiltrationsversuchen bestätigt, daß 60—80% des Phenolrots an Serum-eiweiß gebunden sein kann. 1925 hat dann SANFORD M. ROSENTHAL an verschiedenen sauren Farbstoffen, z. B. Rose bengale, Bromsulphalein und Phenolrot gezeigt, daß sie — obgleich an sich diffusibel — bei Serumzusatz vom Ultrafilter zurückgehalten werden. Er zeigte weiter, daß der intravenös einverleibte Farbstoff in der Galle erscheint und daß eine operative Verkleinerung der Leber zu verlangsamtem Schwund des Farbstoffes aus der Blutbahn führt. Weiterhin machte er die äußerst interessante Beobachtung, daß Zusatz von oberflächenaktiven gallensauren Salzen die Bindung zwischen Serum und Farbstoff löst, dieser also wieder ultrafiltrierbar wird. Viele Zellen nehmen Fremdstoffe (Stärkekörper, Farbstoffteilchen) nur auf, wenn diese eine Eiweißhülle haben. Die Eiweißhülle verleiht den Teilchen gegenüber der Zelle gleichsam den Charakter von Eiweiß. Es kreisen also im Organismus z. B. nicht Farbstoffe und Bluteiweißkörper, sondern es kreisen Bluteiweißkörper, die zum Teil oder alle „gefärbt“ sind. Auch H. SCHULTEN beobachtete Bindung von Guineagrün an Serumeiweiß (Rind) in Dialyseversuchen.

Mit Hilfe einer Versuchsanordnung, von der ich annahm, daß sie den *Verhältnissen des Zellprotoplasmas etwas ähnlicher* ist als die völlig *körperfremde Kollodiummembran*, habe ich die Befunde von ROSENTHAL und von DE HAAN nachgeprüft und erweitert.

GRAHAM hat zuerst Gelatinegallerte zum Studium von Diffusionsvorgängen von Säuren benutzt. Wo. OSTWALD hat die gleiche Versuchsanordnung zum Studium von Diffusionsvorgängen für Farbstoffe angegeben; sie ist oft gebraucht worden, um den relativen Dispersitätsgrad von Farbstoffen zu bestimmen. (H. BECHHOLD und J. ZIEGLER, R. O. HERZOG und POLOTZKY, W. v. MÖLLENDORFF u. a.). Echt gelöste Farbstoffe dringen schnell in die Gelatine ein, kolloidale Farbstoffe wegen ihrer groben Teilchen überhaupt nicht. Für kolloid gelöste Stoffe dient die Gelatine als Filter, welches nur das Dispersionsmittel durchläßt (H. FREUNDLICH). Ich verwandte eine 5%ige Gelatinegallerte¹, die unter Kontrolle der MICHAELISSchen Nitrophenolindikatoren auf ein $p_H = 7,4$ gebracht war. Ich überschichtete nun im Reagensglas ein solches Gel mit *wässriger*, stark verdünnter Lösung eines hochdispersen sauren Farbstoffes, z. B. Naphtholgelb S, und in einem anderen Reagensröhrchen ein gleich hergestelltes Gel mit einer *Serum*-Farbstofflösung gleicher Farbstoffkonzentration. Es zeigte sich dann Folgendes: In dem mit Serum beschickten Röhrchen drang der Farbstoff innerhalb 4 Tagen nur wenig (etwa 8 mm tief) in die Gelatine ein und zeigte eine auffallend scharfe Farbstoffgrenze; aus der wässrigen Farbstofflösung drang er jedoch sehr viel tiefer in die Gelatine ein (etwa 36 mm tief) und endigte in einer sehr diffusen, nur mit Mühe genau festzulegenden Farbstoffgrenze. Wie war dieses Verhalten zu erklären? Alles Naphtholgelb wurde (bei

¹ Als Gelatinemarke wurde angewandt: „Gelatinepulver Delft für medizinische Zwecke“. K. Hollborn, Leipzig S 3, Hardenbergstraße 3.

der angewandten Farbstoffkonzentration) vom Serumeiweiß gebunden; es konnte nur so tief in die Gelatine eindringen, wie die Serumeiweißkörper selbst eindringen. Dies ließ sich auch durch chemische Analyse der Gallerte nachweisen: Wenn man die aus dem Reagensglas herausgelöste Gelatinewalze in 2 mm dicke Scheiben schnitt, ließen sich genau bis zu der 8 mm tiefen Farbstoffgrenze Cystin durch die Schwefelbleiprobe, Tryptophan durch die Glyoxylsäure- und durch die Paradimethylaminobenzaldehydprobe, sowie hitzecoagulable Eiweißkörper durch die Kochprobe nachweisen. Diese Stoffe sind nur in den Serumeiweißkörpern, nicht aber in der Gelatine enthalten. Genau jenseits der 8 mm Grenze waren diese Reaktionen alle negativ. Um ein exaktes Schneiden von 2 mm dicken Scheiben aus der Gelatinewalze zu ermöglichen, wurde nebenstehend abgebildeter Apparat angewandt, dessen Schneiden (Rasierklingen) in Abständen von genau 2 mm befestigt sind (Abb. 4). Diese 4 Reaktionen kennzeichnen also (wie Leitfossilien!) die Schicht, in welche Serumeiweißkörper eingedrungen sind. Durch den Serumzusatz haben somit die hochdispersen Naphtholgelbteilchen ihr freies Diffusionsvermögen völlig eingebüßt. Sie sind an die Diffusionswege der Serumeiweißkörper gebunden.

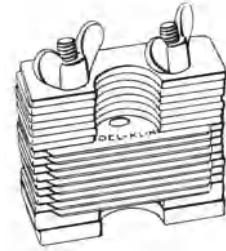


Abb. 4. Apparat zum Schneiden von genau 2 mm dicken Scheiben des Gelatinezylinders.

Es zeigte sich weiter, daß durch steigenden Zusatz von Naphtholgelb die Bindungsfähigkeit der Serumeiweißkörper schließlich *überlastet* werden kann; es bleibt von einer bestimmten Naphtholgelbkonzentration an noch ein Rest freidiffundierenden Farbstoffes übrig, der dann nach 4 Tagen über die sonst sich scharf absetzende 8 mm-Grenze hinwegwandert. Dieser typische Vorgang, der „Überlastung“ eines Serums mit Farbstoff wird uns im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen noch oft beschäftigen. Man kann also eine Konzentrationsreihe steigender Naphtholgelbzusätze zu gleichen Serummengen ansetzen (vgl. Abb. 14) und so das Farbstoffbindungsvermögen jedes Serums feststellen. Man findet dann bei den verschiedenen Krankheiten große Unterschiede (vgl. S. 314, Abb. 12).

Noch sehr viel merkwürdiger war nun aber der Einfluß des Serumzusatzes auf *grobdisperse* Farbstoffe, z. B. auf das kolloidale Kongorot: In wässriger Lösung dringt Kongorot überhaupt nicht in die Gelatinegallerte ein (HERZOG und POLOTZKY, v. MÖLLENDORFF).

Bei Serumzusatz eröffnet sich ihm plötzlich die Möglichkeit, in die Gelatinegallerte einzudringen, und zwar genau in dem gleichen Tempo wie das in seiner Dispersität an sich entgegengesetzt beschaffene Naphtholgelb S: Innerhalb 4 Tagen 8 mm tief! also wiederum genau die Bahn jener hochdispersen in die Gelatine eindringenden Serumeiweißkörper (Abb. 5, Tafel I). Der gleiche Vorgang ist in Abb. 6 in Kurvenform dargestellt.

An sich war es schon sehr merkwürdig, daß die kolloidalen Serumeiweißteilchen überhaupt in die Gelatine eindringen können. Im allgemeinen nahm man ja an, daß nur echt gelöste Substanzen in das Gelatine-Gel hineindiffundieren können. Als einzige analoge Beobachtung — allerdings an 0,5%iger

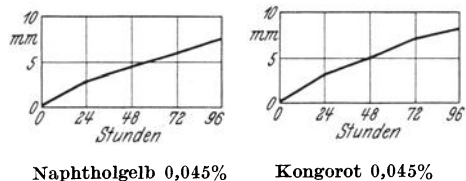


Abb. 6. Diffusion saurer Farbstoffe gleicher Farbstoffkonzentration, aber verschiedenster Dispersität aus Serum in 5%ige Gelatinegallerte.

Gelatinegallerte — ist der bekannte Versuch von H. BECHHOLD zu erwähnen: Er mischte 1%ige Gelatine mit gleichen Teilen Serum eines Kaninchens, welchem vorher Ziegen Serum eingespritzt war; überschichtete er diese Gallerte im Eischrank mit Ziegen Serum, dann beobachtete er eine Präcipitinbildung *auch in den obersten Schichten der Gallerte*. Das gleiche trat ein, wenn er Serum einer Ziege der Gelatinegallerte beimischte und diese Gallerte dann mit Serum eines Kaninchens überschichtete, welches vorher mit Ziegen Serum vorbehandelt war. Er schließt daraus mit Recht, daß Serumeiweißteile in $\frac{1}{2}$ %ige Gelatinegallerte einzudringen vermögen. SV. ARRHENIUS und TH. MADSEN zeigten in ähnlicher Weise, daß Diphtherietoxin und Tetanolysine sowie Diphtherieantitoxin und Antitetanolysin in 5%ige Gelatinegallerte hineindiffundieren können.

Serumeiweißsol uniformiert das Diffusionsvermögen saurer und basischer Farbstoffe in Gelatinegallerte.

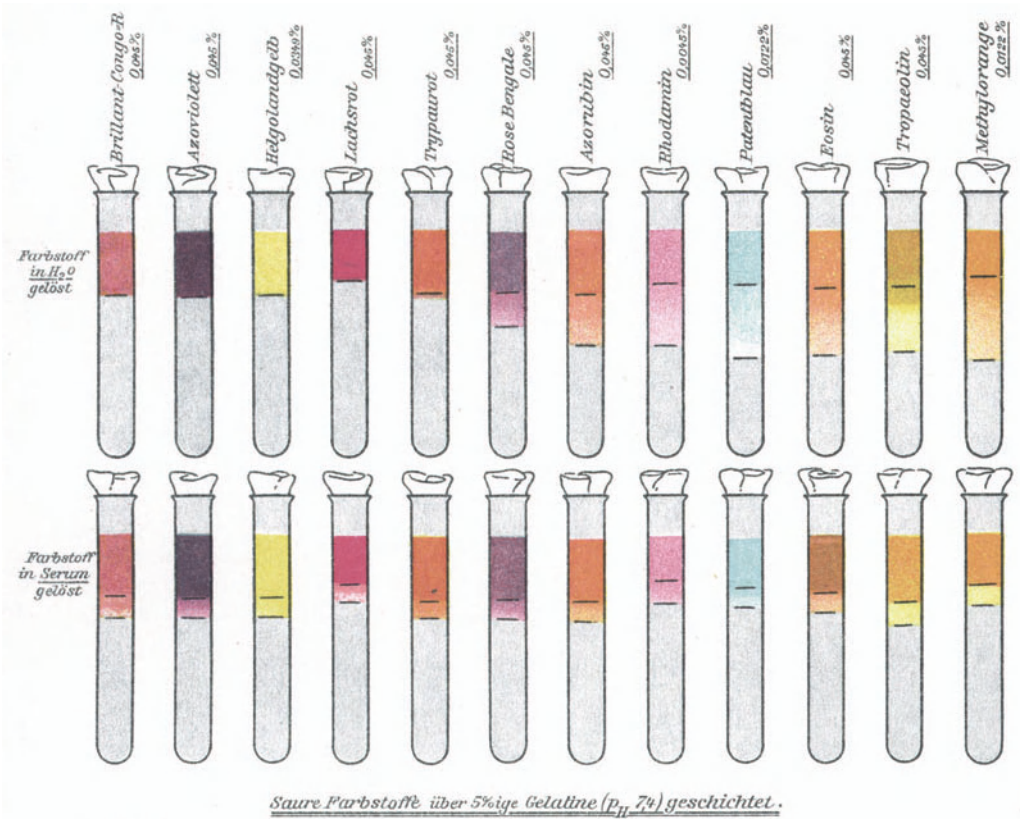
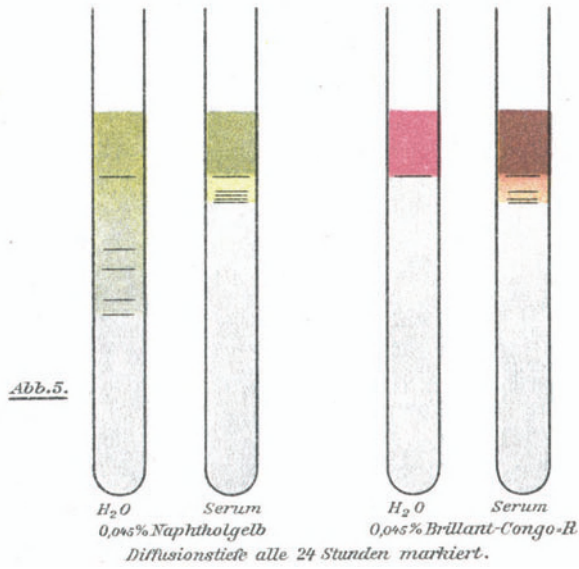
Noch viel erstaunlicher war es nun aber, daß die Serumeiweißkörper auf diesem Wege in die Gelatine auch noch die an sich *nicht* diffusiblen Kongorotteilchen mitnehmen können. Die wahrscheinlichste Deutung dieser auffallenden Erscheinung ist wohl die, daß die Serumeiweißkörper den Kongofarbstoff peptisieren und dann erst die höher dispersen „Splitterteilchen“ des Farbstoffes binden und sie auf ihrem Diffusionswege in die Gelatine hinein mitnehmen. Durch Versuche mit dem von Wo. OSTWALD näher studierten Kongorubin konnte ich schon früher eine solche peptisierende Wirkung des Serums wahrscheinlich machen. Wo. OSTWALD hatte gezeigt, daß die blaue Form des Kongorubins sich von der roten Form in der Hauptsache dadurch unterscheidet, daß die erstere gröber dispers ist, und zwar ganz gleich, ob der Blauumschlag durch Na_2CO_3 oder durch HCl oder durch Abkühlung herbeigeführt wurde. Diesen Umschlag in die grobdisperse blaue Form kann man nun, wie ich zeigen konnte, bei allen 4 Herstellungsarten ohne Schwierigkeiten rückgängig machen, indem man einige Tropfen Serum zusetzt. An dem dem Kongorot nahe verwandten Kongorubin kann man also einen peptisierenden Einfluß von Serumzusätzen demonstrieren. Eine wesentliche Änderung der Gelatinestruktur kommt als Ursache des Eindringens des Kongorots wohl nicht in Frage, denn dann würde nach Serumzusatz wahrscheinlich auch das schwer (weiter) peptisierbare rote Goldsol eindringen können, was, wie ich zeigen konnte, nicht der Fall ist. Auch in seinem optischen Verhalten wird das Kongorot durch Serumzusatz erheblich verändert, wie kürzlich L. HELMEYER mit dem Stufenphotometer zeigen konnte. Bemerkenswert war ferner, daß dieser Effekt des Serums auf die Diffusionsfähigkeit von Farbstoffen mit weniger komplizierten Zusätzen zum

Zu Abb. 5 (Tafel I).

5%ige Gelatine (pH = 7,4) ist überschichtet mit in Wasser und in Serum gelösten Farbstofflösungen gleicher Endkonzentration (0,045%). Naphtholgelb als hochdisperser, echt gelöster Farbstoff diffundiert in *wässriger* Lösung sehr schnell in die Gelatine hinein; Kongorot als grobdisperser kolloidaler Farbstoff diffundiert in *wässriger* Lösung überhaupt nicht in die Gelatine hinein. In Serum gelöst zeigen beide Farbstoffe — obgleich sie an sich physikalisch-chemisch ganz verschieden beschaffen sind — *gleiches* Diffusionsvermögen in die Gelatine hinein.

Zu Abb. 7 (Tafel I).

Diffusion von sauren Farbstoffen verschiedenster Dispersität in 5%ige Gelatine-Gallerte innerhalb 4 Tagen: In *Wasser* gelöst finden sich große Diffusionsunterschiede; in *Serum* gelöst diffundieren alle Farbstoffe gleich schnell.



grobdispersen Farbstoff nicht zu reproduzieren war. Zusätze von Alkali, Säuren, von Gliedern der HOFMEISTERSCHEN Reihe, von oberflächenaktiven Substanzen, von anderen Eiweißkörpern und von Aminosäuren wurden in größerer Anzahl durchprobiert, ohne daß es gelungen wäre, das Kongorot in die Gelatine eindringen zu lassen. Einzig und allein Digitonin und das den Serumalbuminen nahestehende protalbinsaure Natrium und lysalbinsaure Natrium zeigten ähnliche Wirkung, wenn auch in quantitativ geringerem Ausmaße. Dieser „*embatische Effekt*“ des Serums, wie ich 1927 diese Erscheinung — nichts präjudizierend — genannt habe, läßt sich auch noch bei Verdünnung des Serums auf 1:400 (beim Rind) nachweisen; er fand sich bei allen untersuchten Tieren: Hund, Katze, Rind, Pferd, Huhn, Gans, Frosch, Schwein.

Als ein interessantes biologisches Analogon zu diesen Diffusionsversuchen im Reagensglas wäre eine Beobachtung von HERTZ zu erwähnen. Er untersuchte bei der Amöbe *Opalina ranarum* die Aufnahme von Teilchen des sauren Farbstoffes Trypanblau und fand, daß *der Farbstoff nur dann gespeichert wurde, wenn er in Eiweiß gegeben wurde*. Auch die obenerwähnten Versuche DE HAANS mit *Stärkekörnern*, welche *nur im Eiweißmilieu resorbiert wurden*, könnten eine gewisse Analogie zu den obigen Reagensglasversuchen darstellen. Vielleicht bedarf sogar auf Grund dieser Modellversuche am Gelatine-Gel das bisher kaum bestrittene Dogma von der Impermeabilität der Zellmembran für Serumeiweiß einer kritischen Nachprüfung.

Von ganz besonderem Interesse sind hier auch die Versuche von N. v. JANČSÓ, der zeigen konnte, daß manche Stoffe im Reticuloendothel nur gespeichert werden konnten, wenn man Serumeiweiß zur Leberdurchströmungsflüssigkeit zusetzte! (vgl. S. 364 f.).

Die Abb. 7, Tafel I möge den großen Einfluß der Serumeiweißkörper auf das Diffusionsvermögen der Farbstoffe noch deutlicher machen. In den Reagensgläsern der oberen Reihe sind *wässrige Lösungen saurer Farbstoffe* von ganz verschiedenem Dispersitätsgrade über Gelatine geschichtet; rechts das echt gelöste (wahrscheinlich sogar ionendisperse) Naphtholgelb, links das Kongorot, ein typisches Suspensionskolloid. Die jeweiligen Farbstoffkonzentrationen sind auf Grund von Vorversuchen so gewählt, daß aller zugesetzte Farbstoff von den Serumeiweißkörpern des betreffenden Serums quantitativ gebunden werden konnte; in der überschichteten wässrigen Farbstofflösung und in der überschichteten Serumfarbstofflösung herrschen jeweils gleiche Farbstoffkonzentrationen. An den in wässriger Lösung erreichten Diffusionstiefen sehen wir, daß wir eine Reihe von Farbstoffen vor uns haben, die ein an sich extrem verschiedenes Diffusionsvermögen besitzen; *in der Serumfarbstoffreihe sind durch den Serumzusatz diese fundamentalen physikalischen Eigenschaften völlig ausgelöscht*; die Farbstoffe dringen in gleicher Zeit sämtlich mit genau gleicher Geschwindigkeit in die Gelatine ein. Der Versuch gelingt ebenso gut, wenn man durch Pufferzusätze dafür sorgt, daß in allen Überschichtungsflüssigkeiten und ebenso in der Gelatine ein $p_H = 7,4$ herrscht; eventuelle p_H -Änderung spielt also keine grundlegende Rolle beim Zustandekommen dieser Erscheinungen. Ähnlich wie das am Anfange dieser Arbeit erwähnte Sauerstoffmolekül am roten Blutkörperchen und wie das Wasser im hydratisierten Albumin haben diese sauren *Farbstoffteilchen ihre eigene physikalisch-chemische Individualität* verloren und sind in ihrem Diffusionsvermögen willenlose Anhängsel der übermächtigen Serumeiweißteilchen

geworden. Abb. 8 zeigt in Kurvenform dargestellt die gleiche Erscheinung bei dem Serum eines anderen Patienten. Auch die basischen Farbstoffe zeigen, wenn auch nicht so stark und so regelmäßig wie die sauren, gleiches Verhalten. So z. B. folgende Farbstoffkonzentrationen: Nachtblau 0,044%, Viktoriablau 0,044%, Dahlblau 0,012%, Gentanviolett 0,0044%, Kristallviolett 0,0044%, Methylenblau¹ (neu) 0,044% (vgl. Abb. 9).

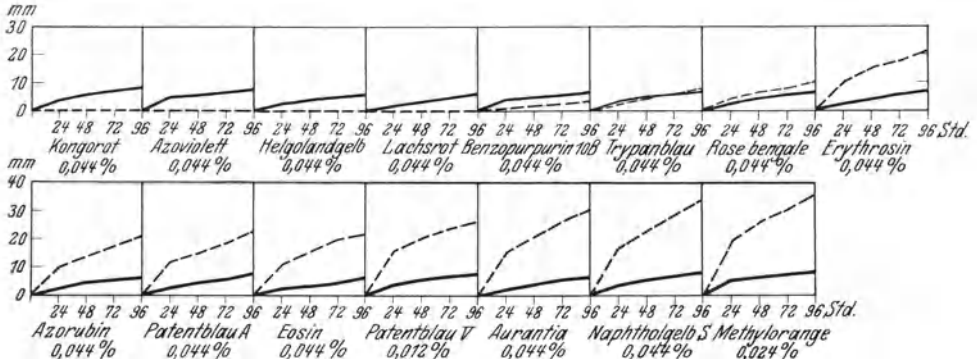


Abb. 8. Saure Farbstoffe verschiedenster Dispersität sind über 5%ige Gelatine-Gallerte geschichtet. Serum uniformiert die Diffusion der Farbstoffe.

- Diffusionskurve der Farbstoffe aus Serum in die Gelatine.
 - - - - Diffusionskurve der Farbstoffe aus wässriger Lösung in die Gelatine.

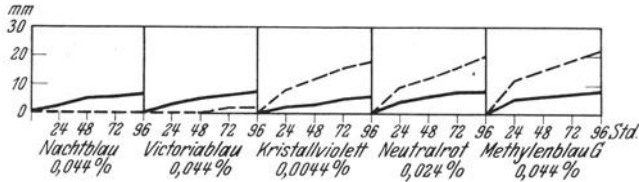


Abb. 9. Basische Farbstoffe verschiedenster Dispersität sind über 5%ige Gelatine-Gallerte geschichtet.

- Diffusionskurve der Farbstoffe aus Serum in die Gelatine.
 - - - - Diffusionskurve der Farbstoffe aus wässriger Lösung in die Gelatine.

Serumeiweißsol uniformiert auch die Wanderung saurer und basischer Farbstoffe im elektrischen Feld.

Aber noch eine andere physikalisch-chemische Eigenschaft der Farbstoffe wird durch Serumzusatz völlig unterdrückt: Die individuelle *Wanderung der Farbstoffteilchen im elektrischen Feld*. Das zeigt folgender, zunächst nur orientierende Versuch: In einer größeren viereckigen Glasschale (etwa 60 : 20 cm Bodenfläche und 10 cm Höhe) wird eine 1%ige Agargallerte von einem $p_H = 7,4$ hergestellt. Durch Einhängen von schmalen Reagensgläsern (8 mm Lichtung) in den flüssigen Agar werden zwei Reihen von je 7 Gruben (etwa 2 cm tief) ausgespart. Nach völligem Erkalten des Agars werden die Reagensgläser vorsichtig herausgedreht, ohne daß Risse in der Gallerte entstehen (vor dem Herausziehen evtl. heißes Wasser in das Innere der Gläser gießen!). An beiden Schmalseiten des Glasgefäßes werden Gruben ausgeschält, in welche Platinelektroden eingelassen werden, die in Leitungswasser eintauchen. Die Platinelektroden

¹ Verschiedene Methylenblaupräparate zeigen diese Erscheinungen sehr verschieden stark; bei einzelnen ist nur ganz geringe Diffusionsbeeinflussung durch Serumeiweiß zu beobachten.

sind von der nächsten Reagensglasgrube mindestens 4 cm entfernt. Die eine Reihe der Grube wird dann mit je 1 ccm *wässriger* Farbstofflösung beschickt, die andere Reihe mit je 1 ccm *Serum*-Farbstoff, jeweils gleicher Farbstoffkonzentrationen; und zwar so, daß die Lösungen gleicher Farbstoffe stets paarweise nebeneinanderliegen. Als Farbstoffe wurden gewählt: das *saure* Brillantkongo R und Naphtholgelb sowie das *basische* Nachtblau, Methylenblau und Kristallviolett. Die Farbstoffkonzentrationen waren so gewählt, daß man nach den mit dem gleichen Serum vorher angestellten Gelatineüberschichtungsversuchen annehmen konnte, daß aller Farbstoff quantitativ von den Eiweißkörpern gebunden wurde. Was geschah nun, wenn ich einen elektrischen Strom von 15 bis 20 mA hindurchschickte? (Stärkere Ströme führen an den Serumgruben leicht zu muscheligen Rissen im Agar.) Wie schon 1907 von BUXTON und TEAGUE gezeigt wurde, bilden sich im Agar von den *wässrigen* Farbstofflösungen ausgehend für jeden Farbstoff — je nach Dispersität und Ladung — typische Farbstoff-Fahnen im Agar. Die basischen Farbstoffe wandern nach der Kathode, die sauren Farbstoffe nach der Anode; die hochdispersen Farbstoffe wandern schnell, die grobdispersen langsam oder gar nicht in den Agar hinein. Jeder der angewandten Farbstoffe zeigt in Anordnung und Ausdehnung seiner Farbstoffwanderungen typische, sehr differente Merkmale. Ganz anderes Verhalten fanden wir nun in der Serumreihe: Hier ergibt sich im elektrischen Feld ganz monoton bei allen fünf Farbstoffen das gleiche ovale Wanderungsbild, gleichgültig, ob es sich um das basische grobdisperse Nachtblau, oder um das saure hochdisperse Naphtholgelb handelt (Abb. 10, Tafel II, S. 346). (Erläuterung s. S. 346).

Wie die in der Serumreihe entstehenden ovalen Wanderungsfiguren im einzelnen zu erklären sind, ist schwer eindeutig zu sagen. Die Vermengung mit dem Agar macht ja eine Prüfung auf Ammonsulfatfällbarkeit unmöglich. Die im Agargel sicherlich stärkere Elektroendosmose und die Wanderung von Agarteilchen mag dabei eine Rolle spielen. Klarere Verhältnisse werden wir bei den späteren Kataphoreseversuchen mit dem MICHAELISschen Apparat antreffen (vgl. S. 329).

Also auch die fundamentale physikalisch-chemische Eigenschaft der durch die bestimmte elektrische Ladung bedingten Wanderung im elektrischen Feld wird bei den Farbstoffen durch die Bindung an die übermächtigen Riesenmoleküle der Serumeiweißkörper erstickt. Die den Stoffen eigentümliche Diffusionsgeschwindigkeit und Wanderungsrichtung im elektrischen Feld werden durch Serumzusatz völlig unterdrückt und uniformiert.

Zusatz von gallensauren Salzen kann die Bindung von Farbstoffen an die Serumeiweißkörper lösen.

Die eben beschriebene Wirkung der Serumeiweißkörper sieht nun zweifellos sehr nach einer Funktion im lebenden Organismus aus. Dort ist ja alles geradezu darauf eingestellt, von außen zugeführte Substanzen durch chemischen Abbau, durch mechanischen Abschluß oder auf jedem nur möglichen Wege zu „entindividualisieren“, sie funktionell einzugliedern oder wenigstens unschädlich nach außen abzuführen. In diesem Bestreben könnten die Serumeiweißkörper den Organismus mit den oben aufgezeichneten Eigenschaften wirksam unterstützen. Spritzen wir z. B. einem Hund Kongorot ein, so kreist dieser Farbstoff an die Serumeiweißkörper des Hundes gebunden (gewissermaßen in „geschützter“ Form); er muß die

Wege gehen, die den Serumeiweißkörpern vorgeschrieben sind. Das Kongorot wird, wie viele Farbstoffe, zum weitaus größten Teil *durch die Galle in den Darm ausgeschieden* (BÜRKER, E. ROSENTHAL und v. FALKENHAUSEN, LEPEHNE, BENNHOLD, BRUGSCH und HORSTERS); nach der Bezeichnung der letztgenannten Autoren ist es demnach ein „Syncholicum“. Auch zu diesem Ausscheidungsvorgang können wir in vitro Analogien beibringen. Wie schon oben angeführt, fand S. ROSENTHAL in sehr bemerkenswerten Ultrafilterversuchen, daß die Bindung des Rose bengale an die Serumeiweißkörper durch Zusatz von gallensauren Salzen gelöst werden kann. Die Farbstoffteilchen wurden durch die gallensauren Salze in vitro gewissermaßen von den Serumeiweißkörpern „abgehängt“. Das

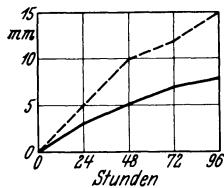


Abb. 11. Diffusionskurve in 5%ige Gelatinegallerte. — Serum + quantitativ gebundenes Naphtholgelb; --- dieselbe Naphtholgelbkonzentration nach Zusatz von 0,385% Natrium desoxycholicum.

gleiche konnte ich im Gelatineversuch beobachten; eine an sich quantitativ gebundene Naphtholgelbkonzentration zeigt bei Zusatz von 0,385% Natr. desoxycholicum deutlich überschießende Farbstoffdiffusion; ein Teil des sonst gebundenen Farbstoffs ist offenbar wieder frei diffusibel gemacht (Abb. 11). (Andere Stoffe konnten — außer dem sehr viel schwächer wirksamen Saponin — nicht gefunden werden, die imstande gewesen wären, die Bindung zwischen Farbstoff und Serumeiweiß zu lösen.) Es könnte eingewandt werden, daß die notwendige Konzentration von gallensauren Salzen unphysiologisch hoch ist; an sich ist das zuzugeben. Aber wir wissen nicht, ob in der Leberzelle oder sonst irgendwo in

der Leber, streng lokalisiert, nicht sehr hohe Gallensäure-Konzentrationen vorkommen. Zusatz von genuiner Ochsen-galle zum Serum hat übrigens den gleichen Effekt.

Demnach ist es wohl nicht zu kühn, zu vermuten (wie S. M. ROSENTHAL es auch schon tat), daß auch in der Leber die dort reichlich vorhandenen Gallensäuren es möglicherweise sind, die den Farbstoff vom Serumeiweiß „abhängen“ und ihn dann durch Ausscheidung mit der Galle in den Darm unschädlich machen. Die Serumeiweißteilchen haben dann ihre Funktion als *Vehikel* getan. Sie kehren frei von Farbstoff in den großen Kreislauf zurück, bereit, neue Farbstoffteilchen an sich zu binden, sie in unschädlichem Zustande umherzuführen und sie schließlich wiederum in der Leber nach außen abzugeben.

Es entstand nun die Frage, ob das *Farbstoffbindungsvermögen* sonst noch irgendwelche klinischen oder theoretischen Aufschlüsse bringen kann. Es wurde deshalb von mir bei über 500 Fällen mit möglichst ausgesprochenen Krankheitsbildern das Farbstoffbindungsvermögen untersucht.

Bestimmung des Farbstoffbindungsvermögens (dem Naphtholgelb S gegenüber) bei Seren verschiedenster Krankheiten.

Die Messung des Farbstoffbindungsvermögens geschah mit dem hochdispersen sauren Naphtholgelb S. Je 0,5 ccm Serum wurde mit 0,1 ccm Farbstoff steigender Konzentration versetzt und über 5%ige Gelatine von dem $p_H = 7,4$ geschichtet. Die zugesetzten Farbstoffkonzentrationen betragen in jeder Reihe: 0,104%, 0,092%, 0,083%, 0,074%, 0,065%, 0,056%, 0,044%, 0,035%, 0,024% (evtl. 0,012%). Es wurde dann täglich die vom gelben Farbstoff erreichte Diffusionstiefe markiert; nach 3—4 Tagen konnte man deutlich erkennen, bis zu welcher

Naphtholgelbkonzentration aller Farbstoff vom Serumeiweiß gebunden wurde; die Diffusionstiefe betrug dort 6—8 mm, und die Diffusionsgrenze war dort besonders stark und deutlich abgesetzt; der frei überschießende Farbstoff gibt im Gegensatz dazu sehr allmähliche, verwaschene und nach 4 Tagen stets tiefer als 8 mm unter der Gelatineoberfläche liegende Farbgrenzen. Das hochdisperse Naphtholgelb mußte als Testfarbstoff gewählt werden, weil der vom Serum nicht gebundene Farbstoffüberschuß natürlich nur deutlich nachweisbar wird, wenn er möglichst schnell und weitgehend die Diffusionszone der Serumeiweißkörper überschreitet. Grobdisperse Farbstoffe wie auch das an sich am meisten interessierende Kongorot waren deshalb für diese Untersuchungen ungeeignet; ein eventueller Rest ungebundenen Farbstoffes könnte bei dem grobdispersen Farbstoff gar nicht zur Geltung kommen, da der freie Farbstoff ja gar nicht in die Gelatine eindringen kann und einfach in der überstehenden Flüssigkeit dem Serum-Farbstoff beigemischt bliebe. Es mußte deshalb auch zunächst der Einwand unberücksichtigt bleiben, daß das saure Naphtholgelb sich betreffs der Farbstoffbindung möglicherweise anders verhält als das Kongorot, mit dem die später zu schildernden Vitalversuche angestellt waren (S. 315/316 u. S. 367).

Die Methode selbst hatte keine erheblichen Fehlerquellen. Nach meinen ersten Versuchen schien das p_H uns in der Breite der spontanen p_H -Änderung des Serums (bei Stehen an der Luft) ohne jeden Einfluß zu sein. Ich machte dann noch einmal 36 Paralleluntersuchungen von je zwei Serumproben des gleichen Patienten. Die einen wurden unter Luftabschluß behandelt und die anderen nach gründlichem Ausgleich mit der Atmosphäre. Das p_H von 7,4 wurde bei den nicht unter Luftabschluß gehaltenen Proben durch Kohlensäureverlust oft bis 8,2 oder 8,35 geändert. In 15 von den 36 Untersuchungen war durch die Alkalisierung das Farbstoffbindungsvermögen um eine Stufe abgesunken (gestiegen war es nie). Seitdem wurde in den letzten 300 Untersuchungen stets das Blut unter sterilem Paraffinum liquidum aufgefangen und auch über der Gelatine sofort mit Paraffin überschichtet. Außerdem wurde stets das p_H nachgemessen (nach CULLEN). Die ersten 200 Untersuchungen geben also betreffs des Farbstoffbindungsvermögens Minimalwerte an, die evtl. um eine Stufe zu erhöhen sind (sie sind in der Abbildung durch Kreuzmarkierung von den anderen abgehoben).

Trotz dieser Einschränkung wollte ich sie aus dem Diagramm nicht fortlassen, weil ein großer Teil davon seltene Krankheitsbilder darstellt und die mögliche Fehlerquelle ja bereits genau festgelegt werden konnte (vgl. das Diagramm Abb. 12, in dem auf der Abszisse der Albumingehalt des Serums in g⁰/₀, auf der Ordinate das Farbstoffbindungsvermögen abzulesen ist).

Parallelismus von vermindertem Farbstoffbindungsvermögen in vitro und beschleunigter Farbstoffausscheidung nach intravenöser Applikation in vivo bei Nephrosen.

Wenn nun die Bindung intravenös zugeführten Farbstoffes an die Serumeiweißkörper wirklich von so großem Einfluß auf den Farbstoffabtransport aus dem Blute ist, dann müßte man die Frage aufwerfen, ob *quantitative Unterschiede im Farbstoffbindungsvermögen*, wie wir sie im Gelatineröhrchen feststellen können, auch in der *Ausscheidungsgeschwindigkeit aus der Blutbahn des lebenden Organismus zur Geltung kommen*. Die Ausscheidung von intravenös einverleibtem

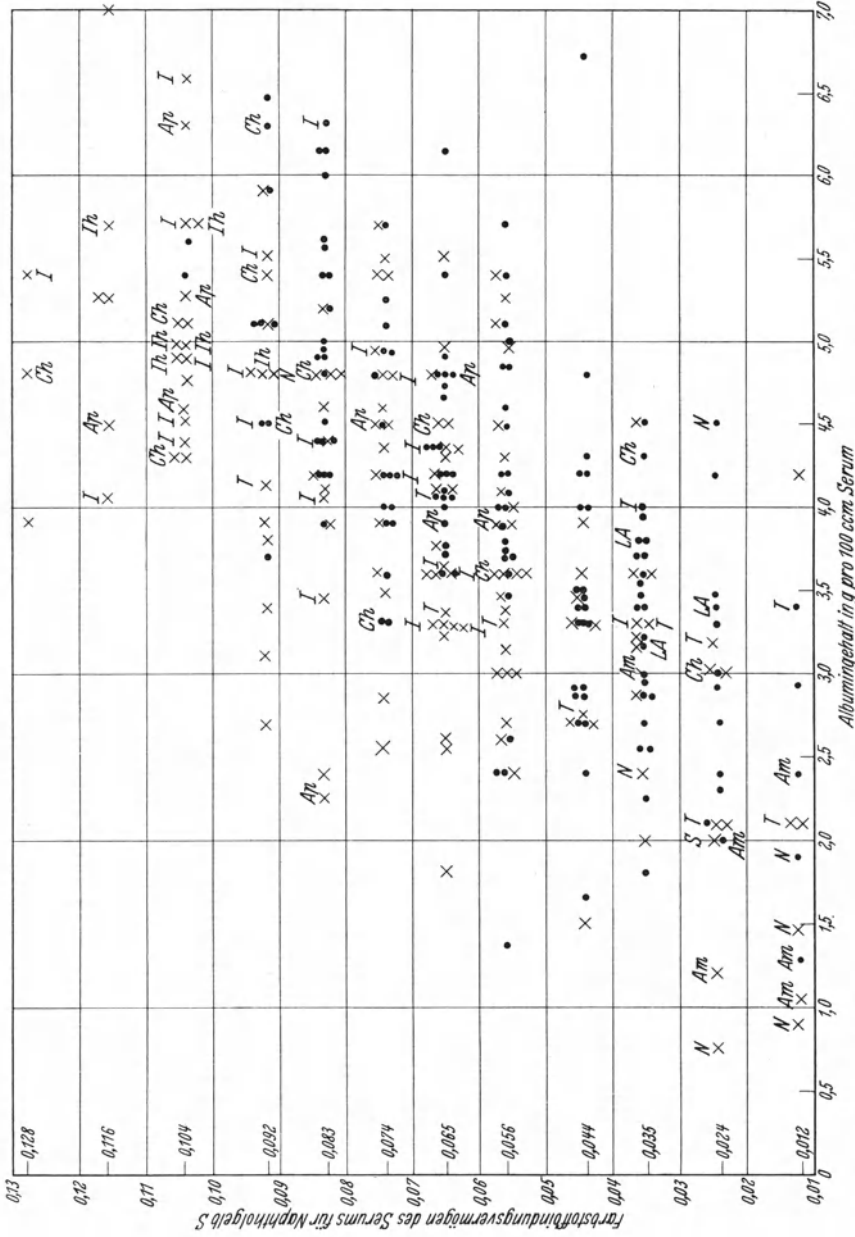


Abb. 12. Das Verhältnis des Albumingehalts zahlreicher Seren zu ihrem Farbstoffbindungsvermögen gegenüber Naphtholgelb S.

Abzisse: Albumingehalt. — Ordinate: Farbstoffbindungsvermögen in % gebundenen Naphtholgelbs.
 Ch Cholelcystitis, I Ikterus catarrhalis, Ih Ikterus haemolyticus, Ap Anaemia perniciosa, S Sepsis, T Tumor malignus mit Ikterus.
 LA Akute gelbe Leberatrophie, N Nephrose, A Amyloid.

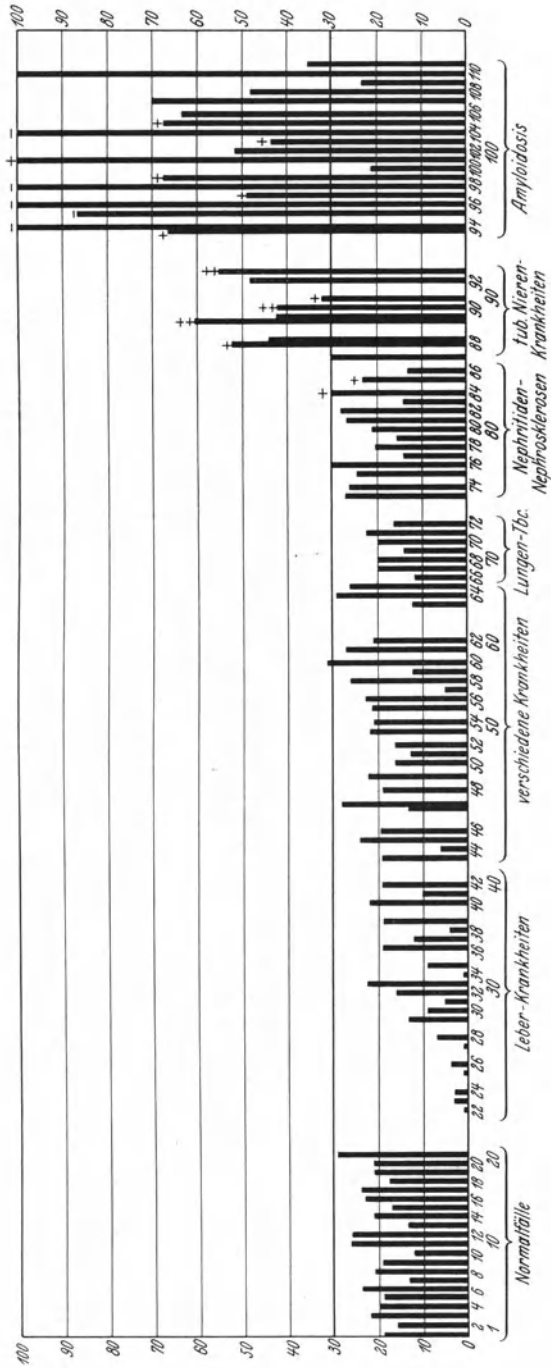


Abb. 13. Die Säulen geben den Schwund intravenös einverleibten Kongorots aus der Blutbahn an. Die Höhe der Säulen entspricht dem prozentischen Schwund innerhalb der ersten 60 Minuten post. injectionem. Die eingekreichten + -Zeichen besagen, daß Kongorotstoff reichlich in den Urin überging. Nephritiker mit und ohne Amyloid zeigen abnorm schnellen Schwund des Farbstoffes aus dem Blute. [Säulentabelle aus BENNHOLD: Dtsch. Arch. klin. Med. 142, 32 (1923).]

Farbstoff ist natürlich ein *durchaus komplexer Vorgang*. Der Zustand des reticulo-endothelialen Apparates (bei Kongorot von geringer Bedeutung!), die allgemeinen Kreislaufverhältnisse, vielleicht auch die Verfassung der Capillarendothelien und der Zustand der Ausscheidungsorgane selbst spielen sicherlich dabei eine sehr große Rolle. Deshalb wird nicht jede im Reagensglas feststellbare Änderung des Farbstoffbindungsvermögens sich in deutlich verändertem vitalem Farbstoffschwund aus dem Blut äußern. Nur in den extremen Fällen ist ein Parallelismus zwischen beschleunigter vitaler Farbstoffausscheidung und im Reagensglas feststellbarer Herabsetzung des Farbstoffbindungsvermögens zu erwarten. Das ist nun tatsächlich der Fall. Bei *Nephrosen* verschwindet, wie ich 1923 zeigen konnte, das eingespritzte Kongorot abnorm schnell aus dem Blute (auch wenn keine Amyloidlager vorhanden sind, die den Kongofarbstoff binden und aus dem Blut „abfangen“). Gerade diese Nephrosen sind nun auch *die* Krankheiten, bei denen im Gelatineröhrchen die Bindung des sauren Farbstoffes (hier Naphtholgelb) an die Serumeiweißkörper ganz besonders gering ist (vgl. Diagramm Abb. 12). Normalerweise wirkt die Bindung des Farbstoffes an die Serumeiweißkörper einer überstürzten Ausscheidung entgegen; fehlt diese Bindung, oder ist sie vermindert, dann verschwindet der Farbstoff *ceteris paribus* schneller aus der Blutbahn. Ein Vergleich zwischen der 1923 gewonnenen Säulentabelle (Abb. 13) und den jetzt beobachteten Farbstoffbindungswerten, wie sie in dem Diagramm (Abb. 12) eingezeichnet sind, zeigt dies deutlich: Bei den *Nephrosen niedrigste Farbstoffbindungswerte im Reagensglas und schnellster Schwund aus dem Kreislauf nach intravenöser Injektion*. Die geringen mit dem Urineiweiß verlorenen Farbstoffmengen decken nur zu etwa 1% den beschleunigten Farbstoffschwund aus dem Blute. Der Farbstofftransport aus dem Blute erfolgt bei Nephrosen nicht nur auf den sonst vorgeschriebenen Bahnen und in gewohntem Tempo. Die abnorm lockere oder unvollständige Bindung des Kongorots an die Serumeiweißkörper gestattet offenbar eine ungehemmtere Ausscheidung auf den normalen, vielleicht auch auf pathologischen Ausscheidungswegen.

Nur die Albumine binden die wasserlöslichen Farbstoffe (Elektrodialyseversuche, genuines Myelomserum).

Es entsteht nun die Frage, *welche Gruppe der Serumeiweißkörper für die Farbstoffbindung in Frage kommt*. Bei der Notwendigkeit, die Serumeiweißkörper in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten durch das Trennungungsverfahren möglichst wenig zu verändern, wurde zunächst als relativ schonendste Trennungsmethode die Elektrodialyse gewählt, und zwar mit der Apparatur, die von ETTISCH und EWIG angegeben worden ist und die sich uns gut bewährte. Es gelingt damit, in 2 Stunden 10 ccm Serum elektrolytfrei zu machen. Der Eiweißniederschlag (Euglobulin) wurde in 10 ccm Kochsalz gelöst, die in Lösung gebliebenen Serumeiweißkörper (Albumine und Pseudoglobuline) konnten in der in der Dialysierzelle vorhandenen Konzentration verwandt werden, denn bei der Membrankombination von ETTISCH und EWIG (Albuminkolloidium an der Anode und Pergament an der Kathode) tritt keine wesentliche Wasserwanderung auf, so daß auch keine erhebliche Konzentrationsänderung der in Lösung gebliebenen Albumine entstand. Setzte ich nun mit diesen beiden Fraktionen den Naphtholgelbversuch über Gelatine an, so zeigte sich ein überraschend eindeutiges

Ergebnis: Die so isolierte Euglobulinfraktion band gar keinen Farbstoff; aus der Globulinlösung diffundierte das Naphtholgelb genau so stark, als sei es in Wasser gelöst. Die Albuminfraktion band im Gegensatz dazu den Farbstoff genau so intensiv wie das komplette Serum (vgl. Abb. 14). Und ferner: wenn ich Serum mit einer Naphtholgelbmenge versetze, die so gewählt wird, daß aller Farbstoff quantitativ gebunden wird, und elektrodialysiere, dann fallen die Globuline farblos aus, während die Albuminfraktion allen Farbstoff enthält. Vor Ansetzen des Farbstoffbindungsversuches waren die isolierten Eiweißfraktionen natürlich stets erst wieder auf $p_H = 7,4$ gebracht.

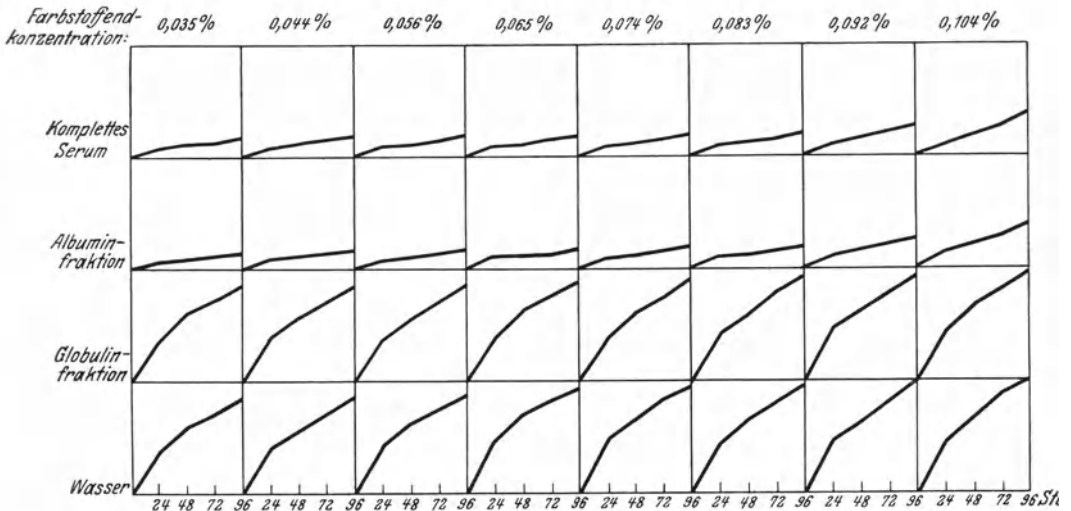


Abb. 14. Die isolierte Albumin (+ Pseudoglobulin)-Fraktion bindet ebensoviel Farbstoff wie das komplette Serum. Die isolierte Globulinfraktion bindet kein Naphtholgelb (die Diffusionskurve ist gleich der bei einer wässrigen Naphtholgelblösung). Die Trennung der Fraktionen geschah durch Elektrodialyse.

Gegen diesen letzten Versuch kann man allerdings einwenden, daß auch die relativ schonende Trennung der Euglobulin- und Albuminfraktionen durch Elektrodialyse die Bindung des Naphtholgelbs an die Serumeiweißkörper gestört haben könnte (vgl. S. 325). Beweisender ist sicher der vorhergehende Versuch, wo vor dem Naphtholgelbzusatz die Eiweißfraktionen schon getrennt waren! Inwieweit die Verfahren, die zur Trennung der Eiweißfraktionen benutzt werden, die Bindung von Substanzen an diese Eiweißkörper verändern können und dadurch für unsere Fragestellung Fehler in sich bergen, werden wir später noch sehen (S. 326). Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung an einem extrem globulinreichen, aber albuminarmen Myelomserum (Abb. 2, Nr. 9). Dieses Serum ergab bei der Eiweißanalyse folgende Werte: Gesamteiweiß 16⁰/₀; davon 14,8⁰/₀ Globuline und nur 1,2⁰/₀ Albumine; trotz dieses enorm hohen Eiweißgehalts zeigt es nur ein ganz geringes Farbstoffbindungsvermögen; es band nur 0,025⁰/₀ Naphtholgelb S. Die Farbstoffbindung (des Naphtholgelb) geschieht danach auch im genuinen Serum offenbar einzig und allein durch die bei Ammonsulfat-Halbsättigung abtrennbaren Albumine; wenn die Globuline auch nur in abgeschwächtem Maße dabei mitwirkten, müßte

bei solch großem Globulinreichtum ein höheres Farbstoffbindungsvermögen zustande kommen.

Die Bindung des Naphtholgelb S geschieht somit offenbar allein durch die Albuminfraktion; die Euglobulinfraktion hat keinen Anteil daran. Mit anderer Versuchsanordnung werden wir später wenigstens betreffs der Bindungsfähigkeit der Albumine diesen Befund noch bestätigen können (S. 329/330). Auch das Diagramm (Abb. 12), dem Versuche mit komplettem, unverändertem Serum zugrunde liegen, demonstriert diese Verhältnisse recht gut: Die Punktschar zeigt deutlich, daß durchschnittlich dem steigenden Albumingehalt in g⁰/₀ (Abszisse) auch eine Zunahme des Farbstoffbindungsvermögens entspricht. Interessanterweise ist die Streuung jedoch recht groß; Sera mit gleichem Albumingehalt können immerhin ein recht verschiedenes Farbstoffbindungsvermögen haben. Genau so, wie es keine stets giltige spezifische Refraktion und keine spezifische Viscosität der Albumine gibt, genau so gibt es auch kein spezifisches Farbstoffbindungsvermögen. Auch dies spricht, wie schon oben (S. 289) angedeutet, für die nicht einheitliche Natur und Struktur der Albuminfraktionen. Aus dem Diagramm ist z. B. abzulesen, daß das eine Serum mit einem Albumingehalt von etwa 3⁰/₀ 0,024⁰/₀ Naphtholgelb binden konnte, ein anderes mit ebenfalls etwa 3⁰/₀ Albumin aber 0,092⁰/₀.

Wenn nun diese Versuche mit den künstlichen, im Körper sonst nie vorkommenden Farbstoffen weitere Bedeutung für physiologische oder pharmakologische Erkenntnisse haben sollen, dann müssen *im Körper heimische oder als Medikamente einverleibte Stoffe gesucht werden, welche die Serumeiweißkörper in gleicher Weise als Vehikel benutzen.*

Kritik der vorhandenen Methoden für den Nachweis von Bindungen an Eiweißsole.

Auf der Suche nach anderen Substanzen, welchen die Serumeiweißkörper als Vehikel dienen könnten, werden wir zunächst zu prüfen haben, ob Bindungen von anderen im Körper heimischen Stoffen oder von Medikamenten an die Serumeiweißkörper sich experimentell oder aus der vorliegenden Literatur nachweisen lassen. Dazu ist es notwendig, zuerst einmal die vorhandenen *Methoden* einer eingehenden Kritik zu unterziehen und evtl. neue Verfahren anzugeben.

Der Nachweis von Bindungen an die Serumeiweißkörper wird in der Regel so geführt, daß bei irgendeinem Trennungsverfahren (Filtration, Fällungsprozeß, Analysenvergleich) der betreffende Stoff in unerwartet großer Menge in der Eiweißfraktion gefunden wird, oder daß das Eiweiß den Stoff in typischen physikalisch-chemischen Eigenschaften (elektromotorische Kraft, Diffusionskonstante, Oberflächenaktivität) stark beeinflußt.

Wir müssen nun aber damit rechnen, daß die Bindung von Molekülen oder kolloiden Teilchen an die Serumeiweißkörper eine unter Umständen sehr lockere ist, daß sie vielleicht sogar spezifisch ist und daß deshalb auf die *eine* starke Milieuänderung gar keine Trennung, auf eine *andere*, an sich sehr viel geringere Milieuänderung vielleicht völlige Trennung von Eiweiß und gebundenem Substrat eintritt. *Deshalb ist der schonendste Eingriff zur Klärung unserer Frage unbedingt der beweisendste.*

Elektrometrische Methode. Die schonendste Prozedur ist natürlich stets die einfache Messung im unveränderten Milieu; so z. B. die *elektrometrische Messung* bestimmter freier Ionenkonzentrationen. Sie ist jedoch nur in wenigen Einzelfällen möglich (Na-Ionen). Stimmt z. B. der elektrometrisch berechnete Natriengehalt nach Berücksichtigung des „nicht lösenden Raumes“ (vgl. S. 320) überein mit dem chemisch-analytisch nachgewiesenen Natriumgehalt, so ist das gesamte Natrium in *freier* Lösung im Serum vorhanden und nicht an die Serumeiweißkörper gebunden. Die elektrometrische Messung ändert nichts an Struktur und Milieu. Ein großer Nachteil ist allerdings, daß komplexgebundene Ionen sich dabei dem Nachweis entziehen können (Calcium), auch wenn sie nicht an Eiweiß gebunden sind. Fände man z. B. mit der Natrium-Elektrode in einer Eiweißlösung weniger Natrium wie bei der quantitativen Analyse, so könnte man daraus zunächst noch nicht entscheiden, ob eine Bindung des Natriums an Eiweiß oder irgendeine — nicht an Eiweiß gebundene — Komplexsalzbildung die Ursache der Differenz beider Bestimmungsmethoden ist; nur wenn die elektrometrische Methode *gleiche* Werte ergibt wie die chemisch-analytische, ist der Befund eindeutig; dann ist Bindung an Eiweiß abzulehnen.

Vivo-Dialyse. Die *Vivo-Dialyse*, wie sie von ABEL, ROWNTREE und TURNER und von C. L. v. HESS und H. MC GUIGAN am Tier und von HAAS am Menschen angewandt wurde, scheint für molekular-disperse, gut diffusible Substanzen eine weitgehend beweiskräftige Methodik für unsere Fragestellungen zu sein. Sie besteht darin, daß am lebenden Tier, dessen Blut mit Hirudin oder Heparin ungerinnbar gemacht wurde, in den Blutkreislauf ein Schlauch aus Kollodiummembranen eingeschaltet wird, der außen von einer dünnen Wasserschicht umgeben ist. Zwar hat diese Versuchsanordnung den Nachteil, daß Heparin oder Hirudin in die Blutbahn injiziert werden muß, um die Gerinnung zu verhindern. Andererseits ändert die Methode sonst am Blut nichts: Fibrinogen, rote und weiße Blutkörperchen sowie Thrombocyten werden nicht entfernt. Auch erweist ja eben das Lebenbleiben des Tieres, daß die Versuchsanordnung nichts Lebenswichtiges in der Blutzusammensetzung ändert; Temperatur und p_H bleiben automatisch gewahrt. Diese Kontrolle über das Erhaltenbleiben der funktionellen Vollwertigkeit des Blutes während des ganzen Verlaufs des Trennungsverfahrens erscheint bei dieser Versuchsanordnung besonders vorteilhaft.

Auch die Tatsache, daß am *zirkulierenden Blut* gearbeitet wird, könnte von Bedeutung sein. Lang dauerndes völliges Stagnieren (im Reagensglas oder Dialysierbecher) ist an sich vielleicht schon ein körperfremder, die Struktur beeinflussender Zustand der Serumeiweißkörper. Dieser Gesichtspunkt ist zunächst sicherlich rein hypothetisch. Die Erscheinungen der *Thixotropie* lassen ihn jedoch nicht als ganz unbegründet erscheinen. An Vanadium-pentoxysolen konnte I. JOCHIMS, an Al_2O_3 -Solen M. ASCHENBRENNER, an Fe_2O_3 -Solen konnten H. FREUNDLICH und W. RAWITZER sowie H. FREUNDLICH und K. SOELLNER und an Bentonit konnte A. v. BUZAGH die Erscheinungen der Thixotropie unter bestimmten Bedingungen nachweisen. Diese Erscheinung besteht darin, daß jene Substanzen in der Ruhe Gallerten bilden, die sich durch Schütteln (unter Wahrung aller übrigen Versuchsbedingungen) jedoch wieder verflüssigen lassen und beim Stagnieren dann wieder Gele bilden. Auch das optische Verhalten der Substanzen ändert sich dabei. Der Vorgang ist beliebig oft reversibel. Bei diesen kolloiden Systemen können wir also tiefgehendste Strukturänderungen erzielen, allein durch mechanische Bewegungen. Auch bei Eiweißsubstanzen hat man Thixotropie beobachtet; so bei der Gelatine (H. FREUNDLICH). P. J. JURISIČ konnte sogar am Rinderserum nach Zusatz von 6fach molarem Methylurethan und 12stündigem Stehenlassen eine Gelatinierung beobachten; das Gel war thixotrop. Wahrscheinlich haben wir nun beim genuinen Plasma keine klassisch thixotrope Substanz vor uns; eine reversible

Gelbildung beim Stagnieren findet sich nicht; der so komplizierte Vorgang der Blutgerinnung kann nicht ohne weiteres mit Thixotropie in Zusammenhang gebracht werden. Auch in der Biologie der Pflanzen spielen diese Erscheinungen vielleicht eine gewisse Rolle; so konnten — nach mündlicher Mitteilung — H. WERNER und H. SCHMALFUSS an Gurkenpreßsaft ausgesprochene Thixotropie beobachten. Nach den Untersuchungen von FREUNDLICH und seinen Schülern scheint die Thixotropie besonders oft bei ausgesprochenen Dipolen vorzukommen. Vanadiumpentoxyd z. B. bildet Dipole mit sehr großem Moment. Diese Vorbedingung trifft nun zweifellos auch für das Serum zu; das Serumeiweiß bildet offenbar sehr zahlreiche Dipole (R. FÜRTH und R. KELLER, R. FÜRTH und O. BLÜH). Interessant ist es in diesem Zusammenhange, daß R. FÜRTH bei Serum, welches durch Schütteln inaktiviert worden war, eine deutliche Änderung der Dielektrizitätskonstante feststellen konnte; sie sank von dem Ausgangswert 85,5 auf 81,9 ab. Mechanische Insulte können also tatsächlich wesentliche Änderungen im physikalischen Zustand und in der physikalisch-chemischen Reaktionsfähigkeit des Serums bewirken. Wir wissen nun, daß im lebenden Organismus das Plasma dauernd in allerdings sehr verschieden schneller Bewegung ist und durcheinander gewirbelt wird; die Blutzellen müssen den Rühreffekt noch verstärken, etwa wie Glasperlen in der Schüttelflasche. Es könnte sehr wohl sein, daß das Stagnieren im Reagensglas eine „zustandsfremde“ Verfassung für das Blutplasma ist, die auch Strukturänderungen in dem sehr komplizierten kolloidalen System bewirkt, ohne daß es dabei zu grobsinnfälligen Konsistenzänderungen kommt. Wenn man also auf sonst nicht zu klärende Widersprüche zwischen Reagensglasversuch und Verhalten im lebenden Organismus stößt, wird man auch diese Denkmöglichkeit ins Auge fassen müssen.

Einige Nachteile hat die Methode der Vivodialyse jedoch trotzdem: 1. Der oben erwähnte Zusatz von Heparin oder Hirudin oder, wenn er unterbleibt (v. HESS und MCGUIGAN) die Möglichkeit von unbemerkt auftretenden Gerinnungsvorgängen; 2. ist diese Methode nur anwendbar zur Abtrennung von freien *hochdispersen, gut diffusiblen Substanzen*; 3. ergibt sie, wie alle Diffusionsmethoden, für Serum zunächst quantitativ zu hohe Werte: *Das Flüssigkeitsvolumen des Serums steht nicht quantitativ als Lösungsmittel für die Kristalloide zur Verfügung.* Zunächst ist das Volumen des Serumeiweißes selbst abzuziehen; ferner ist ja ein Teil des Wassers von den Bluteiweißkörpern als Hydratationswasser beschlaggenommen (der „*nicht lösende Raum*“ von M. POLANYI). Dieses Hydratationswasser kommt als Lösungsmittel für andere Stoffe nicht oder nur in quantitativ abgeändertem Maße in Frage. Während sich sonst z. B. Traubenzucker in 10 ccm Wasser gleichmäßig im ganzen Volumen auflösen kann, kann er sich in der gleichen Menge Serum nur in 10 ccm minus „nicht lösender Raum“ lösen, wobei nicht lösender Raum das Volumen des Eiweiß und die durchschnittliche Wassermenge sei, die durch Hydratation voll beschlaggenommen ist. Dadurch wird dann die gleiche Menge Traubenzuckers im noch übrig bleibenden freien Wasser des Serums eine höhere Konzentration erreichen als in 10 ccm reinen homogenen Wassers. Unter Zugrundelegung der von I. POLANYI gefundenen Daten gibt A. AUGSBERGER den nicht lösenden Raum im Serum pro 1% Eiweiß zu 1,6 oder 1,8% an; d. h. für ein Serum mit 1% Eiweiß etwa 11—13%. Für die gesamten Kationen des Serums setzt er danach einen nicht lösenden Raum von rund 12% in Rechnung. Die Zusan- nensetzung der Serumeiweißkörper wird jedoch diesen Wert besonders in pathologischen Fällen zweifellos auch stark beeinflussen. Zahlenwerte betreffs des „nicht lösenden Raumes“ für Anionen fehlen bisher vollständig. 4. ist bei diesen Vivodialyseversuchen natürlich auch der Hämatokrit und die Lösungs- oder Lösungsfähigkeit der Erythrocyten dem zu untersuchenden Substrat gegenüber von großer Bedeutung und oft kaum genau zu bestimmen. Auch die zunächst so einwandfrei

aussehende Methode der Vivodialyse enthält in ihrer Auswertung somit große Schwierigkeiten.

Der Liquor cerebrospinalis (und ebenso das Kammerwasser) darf nicht als unverändertes Blutdialysat angesehen werden. Als ein im menschlichen Organismus fertig angelegtes Vivodialysat hat MESTREZAT den durch die sog. *Blut-Liquorschranke* vom strömenden Blut abgetrennten Liquor cerebrospinalis aufgefaßt (Literatur bei FR. K. WALTER). Da die Befunde im Liquor immer wieder als Argument für oder gegen die Bindung von Substanzen an die Serumeiweißkörper herangezogen werden, muß zu dieser Frage hier etwas ausführlicher Stellung genommen werden. Den neuesten und kritischsten Überblick über diese Probleme gibt wohl V. KAFKA in seiner Monographie: „Die Cerebrospinalflüssigkeit“ (Verlag Fr. Deuticke 1930).

Die Absonderungsstätten des Liquor cerebrospinalis sind in der Hauptsache wohl die Plexus chorioidei; sie sollen in dieser „physiologischen Vivodialyse-Apparatur“ die dialysierenden (und ultrafiltrierenden) Membranen sein.

Wenn diese Auffassung eindeutig richtig wäre, dann wäre die Frage, welche an sich dialysablen Substanzen im Blute an Eiweißkörper gebunden und welche frei vorhanden sind, leicht zu lösen. Unter Berücksichtigung des Donnanprinzips und des durch die Serumeiweißkörper verursachten „nicht lösenden Raumes“ ließe sich aus den Analysezahlen des Liquors ohne Schwierigkeit entnehmen, wieviel von jeder dialysablen Substanz im Blute frei vorhanden ist. Unser methodisches Problem spitzt sich damit zu der Frage zu: *Kann man den Liquor cerebrospinalis wirklich mit Sicherheit als das eiweißfreie Dialysat oder Ultrafiltrat des Blutes auffassen? Kann man ferner mit Sicherheit sekundäre Konzentrationsänderungen im Liquor durch lokale Vitalvorgänge ausschließen?*

Rein theoretisch ist von vornherein dagegen einzuwenden, daß der Liquor ja rings von lebendem Gewebe umgeben ist, dessen Nährflüssigkeit er nach der Auffassung einiger Autoren (L. STERN, A. HAUPTMANN) sogar darstellt. Selbst wenn er nach C. LANGE nur als Füllmaterial oder nach MESTREZAT als „Liquide neuroprotecteur“ dient, wäre es unwahrscheinlich, daß keinerlei Austauschvorgänge mit dem umgebenden lebenden Gewebe stattfinden. Das wird einem besonders klar, wenn man die recht kleine „dialysierende“ Grenzfläche der Plexus chorioidei vergleicht mit der sehr großen Grenzfläche der Wandbekleidung des Subarachnoidealraumes. Genau ebenso hat man übrigens auch das Kammerwasser der vorderen Augenkammer als Vivodialysat des Plasmas ansehen wollen (MAGITOT).

Nach dem Donnanprinzip wäre bei reinem Dialysecharakter der Liquorbildung zu erwarten, daß die Anionen im Liquor reichlicher, die Kationen in geringerer Menge sich finden wie im Plasma, weil sich dort im Gegensatz zum Liquor eine große Menge negativ geladener, nicht diffusibler Eiweiß-Kolloid-Ionen finden. In bemerkenswerter Weise trifft dies nun für die Chlorionen tatsächlich zu. Der Quotient Chlorgehalt des Liquor/Chlorgehalt des Blutes (in Promille angegeben) beträgt: $\frac{4,437}{3,550} = 1,25$. Der Liquor enthält also deutlich mehr Chlor als das Plasma — genau wie das Donnanprinzip es verlangt. Eine weitere Forderung des Donnanprinzips ist aber nun, daß alle diffusiblen einwertigen Anionen den gleichen Liquor/Blutquotienten zeigen müssen — und die Kationen die gleiche Zahl als Blut/Liquor-Quotient! Das ist nun aber bei der Mehrzahl der Ionen keineswegs der Fall. Am besten stimmt es noch für das Calcium, wo man einen Quotienten von 1,21 herausrechnen kann, wenn man im Blute $0,075\%$ und im Liquor $0,062\%$ diffusible Ca-Ionen annimmt. Für das Natrium gilt der Quotient schon weniger gut; er würde betragen: $Q = 3,32$ (im Liquor), $2,70$ (im Blut) = 1,19, wobei 10% des Natriums im Serum als nicht diffusibel in Rechnung gestellt wurden. Wahrscheinlich ist er jedoch noch niedriger, etwa um 1,0. Für Kalium liegt der Quotient Q bei etwa 1,04 (WALTER), unter Zugrundelegung anderer Werte sogar bei 0,61. Die Konzentration der Wasserstoff- (und Hydroxyl-) Ionen scheint im Blut und Liquor gleich zu sein, Q also = 1,0 entgegen dem Donnanprinzip.

Noch stärker weichen die *körperfremden* Stoffe vom Donnangleichgewicht ab. Bei Brom ist $Q = 0,333$ nach peroraler Applikation von 0,5 g pro die. Für Salicylsäure ließ sich gar kein konstanter Quotient erhalten. Rhodan scheint einen Quotient von 1,0 zu besitzen. Versuche mit künstlich in die Blutbahn eingeführten Farbstoffen beweisen betreffs der

Blut-Liquor-Schranke wenig. Das gilt vor allem für die Arbeiten von A. WITTEGENSTEIN und H. A. KREBS. Sie injizierten Hunden intravenös saure und basische Farbstoffe und verfolgten einerseits den Übertritt des Farbstoffes in den Liquor, andererseits den Schwund des Farbstoffes aus dem Blute. Sie gaben außerordentlich hohe Dosen: 0,5—1,0 Millimol pro 5 kg Tier. So bekam z. B. ein 13 kg schwerer Hund 1,82 g Kongorot intravenös. Das sind riesenhafte Mengen, wenn man bedenkt, daß man einem erwachsenen Menschen von 60 kg Gewicht bei der GRIESBACHSchen Blutmengenbestimmung 0,1 g Kongorot injiziert und dabei schon sehr intensive Rotfärbung des Serums erzielt. Dem Hund wird also fast die 100fache Dosis der bei Untersuchungen am Menschen üblichen — und dort schon sehr guten Farbeffekt gebenden — injiziert. Dies scheint von großer Bedeutung zu sein; denn es klärt schon gleich einige Widersprüche im Schrifttum auf. Mit Recht führt deshalb auch WALTER die Widersprüche in den Befunden einzelner Autoren auf die sehr verschiedenen hohen Dosierung der injizierten Farbstoffe zurück. WITTEGENSTEIN und KREBS fanden nun, daß *anodische Farbstoffe* — soweit sie nicht zu grobdispers sind — *in den Liquor übergehen*: man kann ohne Schaden für das Tier große Mengen geben. Die basischen Farbstoffe dagegen sind kaum in den Liquor zu überführen. Sie verschwinden sehr schnell wieder aus dem Blute — durch Bindung an das fixe Zellprotoplasma; sie sind außerordentlich giftig und treten kaum in den Liquor über. Diesen Befund als Beweis für die Gültigkeit des Donnanprinzips für die Blut-Liquor-Schranke anzusehen, erscheint uns nicht berechtigt. Die sauren Farbstoffe bilden einen lang dauernden Farbstoffspiegel im Blute, die basischen verschwinden sehr schnell. Kein Wunder, daß die basischen da kaum je Zeit finden, in den Liquor überzugehen, zumal die Autoren ja selbst betonten, wie langsam das Durchdringen des Farbstoffes durch die Blut-Liquor-Schranke geht. — Uns scheinen diese Beobachtungen von WITTEGENSTEIN und KREBS in erster Linie durch die Rolle der Serumeiweißkörper bedingt zu sein. Die sauren Farbstoffe werden zum großen Teil von den Serumeiweißkörpern gebunden und „geschützt“, d. h. ohne eigenes Diffusionsvermögen unschädlich im Organismus umhergeführt; deshalb die gute Verträglichkeit der sauren Farbstoffe. Die basischen Farbstoffe werden von den Serumeiweißkörpern viel weniger stark und vollständig gebunden und haben offenbar große Affinität zur lebenden Zelle; sie werden deshalb sehr schnell abgefangen, gewissermaßen vom Gewebe abfiltriert und verschwinden sehr schnell aus dem Blute. Da ist es denn auch einzusehen, weshalb WITTEGENSTEIN und KREBS so hohe Dosen von sauren Farbstoffen geben mußten; sie mußten zunächst die Farbstoffbindungsfähigkeit der Serumeiweißkörper „überlasten“; erst der überschießende, nicht mehr gebundene Farbstoffanteil kam überhaupt für Diffusionsvorgänge in Frage. Gegenüber den basischen Farbstoffen ist die Bindungsfähigkeit der Serumeiweißkörper sehr viel geringer und außerdem die Affinität der Zellen offenbar besonders groß (vgl. auch W. v. MÖLLENDORFF). Das übermächtige Hineinspielen dieser Faktoren (Bindung durch Serumeiweißkörper bzw. Bindung an die Zellen) scheint mir die Beweiskraft für das Vorliegen eines Donnangleichgewichts sehr zu erschüttern. Bewiesen wäre dieses überhaupt erst, wenn es gelänge, durch protrahierte, genau eingestellte Farbstoffzufuhr einen konstanten Farbstoffspiegel im Blute einige Zeit lang aufrecht zu erhalten; man müßte dann unter solchen Versuchsbedingungen zusehen, ob äquimolekulare Mengen freien sauren Farbstoffes *im Liquor eine höhere Konzentration erlangen können wie im Blute!* und basische Farbstoffe umgekehrt; das wäre dann eine klare Folge des Donnangleichgewichts. Eine solche Beobachtung, die technisch wohl auf große Schwierigkeiten stößt, fehlt jedoch in den Versuchen von WITTEGENSTEIN und KREBS völlig. So sind es reine Permeabilitätsstudien, die über das Vorliegen eines wirklichen Membrangleichgewichts nichts aussagen. Auch wenn vitale Prozesse oder Sekretionsvorgänge zwischen Liquor und Blut eingeschaltet wären, könnten die Versuche von WITTEGENSTEIN und KREBS genau ebenso ausgefallen sein.

Die *Nichtelektrolyte* werden von dem Donnanprinzip nicht berührt, sie müßten also, wenn es sich wirklich um reine — auch sekundär nicht abgeänderte — Diffusionsvorgänge handelte, beiderseits der „Membran“ gleiche Konzentration haben! Für den Blut-Liquor-Zucker trifft dies aber ebenfalls gar nicht zu. Nach den Untersuchungen von DE HAAN und VAN CREVELD und von W. LEIPOLD beträgt der Quotient Blutzucker/Liquorzucker etwa 100/55. Im Liquor ist also nur wenig mehr als die Hälfte der Blutzuckerkonzentration! Ein sehr beachtenswerter Widerspruch gegen die Hypothese von der reinen Dialysatnatur des Liquors! LEIPOLD und ebenso GELLHORN haben diese Differenz durch einen physiologischen Mehrverbrauch des Zuckers im Gehirn und Rückenmark

erklären wollen, eine Annahme, die sehr gezwungen erscheint und die doppelt unwahrscheinlich ist, wenn man berücksichtigt, daß bei experimentellen und pathologischen Hyperglykämien der Liquorzucker auch unter ziemlich weitgehender Wahrung der obigen Verhältniszahl ansteigt (E. WIECHMANN). Wenn nur der gesteigerte Stoffwechsel des Zentralnervensystems an der niedrigen Einstellung des Liquorzuckers schuld wäre, dann müßten dessen Auswirkungen als ein ziemlich konstanter Betrag von dem Blutzuckerwert in Abzug kommen, dürften aber nicht als ziemlich konstante *Verhältniszahl* sich geltend machen. Die nächstliegende Erklärung ist natürlich, daß ein bei Hyperglykämie proportional zunehmender Teil des Blutzuckers an Serumeiweißkörper gebunden ist, wie LEIPOLD und ebenso DE HAAN und VAN CREVELD es annehmen. Aber gegen diese aus Beobachtungen in vivo gezogenen Schlüsse erheben sich Widersprüche. Auch das Kammerwasser der vorderen Augenkammer fassen ja viele als ein Dialysat aus dem Blute auf unter Anführung derselben Gründe, die für den Liquor angegeben werden (MAGITOT). Dann müßte man aber annehmen, daß in diesen beiden „Dialysaten des Blutes“ (dem Kammerwasser und dem Liquor) gleiche Konzentration an allen diffusiblen Bestandteilen des Blutes herrscht, insbesondere auch an allen Nichtelektrolyten! Für den Traubenzucker trifft das aber nun keineswegs zu. *Der Traubenzuckergehalt des Kammerwassers ist nämlich etwa ebenso hoch wie der des Blutes.* Wir stehen damit vor einer experimentell gesicherten Tatsache, die im Widerspruch steht zu der Dialysatnatur des Liquors und auch durch die Hilfs-hypothese einer Bindung von Zucker an Serumeiweißkörper nicht geklärt werden kann.

Bei Harnstoff schwanken die Angaben für Q nach der Literatur zwischen 1,0 und 0,6.

Die Blut-Liquor-Schranke verhält sich also in vielem ganz anders, als eine tote Membran es tun würde. Hinzu kommt noch, daß, wie schon oben beim Liquorzucker erwähnt wurde, zwischen Liquorbeschaffenheit und Zusammensetzung des Kammerwassers große Differenzen bestehen, was nicht zu verstehen wäre, wenn beide echte Blutdialysate wären. Besonders deutlich wird dies, wenn man die Analysetabellen bei WALTER über den Liquor mit den Analysetabellen des Kammerwassers nach MAGITOT und MESTREZAT vergleicht. FR. K. WALTER führt diesen Unterschied zum Teil auf den *Umgehungsweg der Hirnlymphe* zurück; dessen Existenz würde für unsere Fragestellung aber bereits genügen, um den Liquor als zuverlässiges reines Dialysat des Blutes ausscheiden zu lassen.

Ein Versuch von Mestrezat wird nun jedoch von vielen (z. B. von K. KLINKE S. 264) als Beweis dafür angesehen, daß der Liquor cerebrospinalis doch als ein Dialysat des Plasmas anzusehen ist. MESTREZAT füllte Liquor vom Pferd in Kollodiumbecher und ließ ihn gegen Oxalatplasma des gleichen Pferdes dialysieren. Er fand, daß sich dabei die Zusammensetzung des Liquors nicht änderte und führte dieses als Beweis dafür an, daß man tatsächlich die Blut-Liquor-Schranke in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten gleichsetzen könnte einer Kollodiummembran. Betrachten wir den Versuch genauer: Zunächst ist zu betonen, daß die Konzentration des Liquors nur betreffs NaCl, reduzierender Substanz und Eiweißgehalt verfolgt wurde. Von den im ganzen 6 Dialyseversuchen müssen unseres Erachtens ferner 3 ausscheiden, da die Membranen nicht eiweißdicht waren. Die restlichen 3 Diffusionsversuche zeigen nun durchaus verschiedene Ergebnisse; in einem Falle änderte sich die Zusammensetzung des Liquors gar nicht. Im zweiten tritt nur eine Verminderung des NaCl, im dritten eine stärkere Verminderung des NaCl und eine geringe Vermehrung der reduzierenden Substanz im Liquor auf. Durch eine verschiedene Dichtigkeit der Dialysiermembran sind diese Verschiedenheiten der 3 Versuchsergebnisse im angegebenen Sinne nicht zu erklären. Diffusionsversuche können nur dann etwas besagen, wenn sie durchgeführt werden bis zur Herbeiführung des endgültigen Diffusionsgleichgewichts zwischen Außen- und Innenflüssigkeit; je nach der Dichtigkeit der trennenden Membran wird dieses Gleichgewicht schneller oder langsamer erreicht; das quantitative Endergebnis muß aber schließlich bei allen überhaupt durchgängigen Membranen das gleiche sein. Verschiedene Verteilung kann also nur davon herrühren, daß entweder der endgültige Gleichgewichtszustand nicht abgewartet wurde oder daß die Membranen in einzelnen Fällen doch undicht waren; evtl. könnten sie auch zu stark abgedichtet sein (durch langes Trocknen), so daß sie Traubenzucker kaum passieren lassen (vgl. R. COL-LANDER). Die sehr interessanten Versuche von MESTREZAT müßten also wiederholt werden und ganz besonders auch auf alle im Liquor dem Donnan-Gleichgewicht entgegengesetzt sich verhaltende Ionen ausgedehnt werden. Die einzigen mir bekannt gewordenen Nachuntersucher STARY, KRAL und R. WINTERITZ kommen zu wesentlich anderen

Ergebnissen wie MESTREZAT. Sie fanden erstens, daß das Kation Magnesium in schroffem Gegensatz zum Donnanngleichgewicht im Liquor reichlicher vorhanden ist als im Serum. Ferner ließen sie Liquor vom Pferd gegen Serum des gleichen Tieres im Dialysierbecher dialysieren und fanden durch diese tote Membran hindurch *Ausgleich* aller ursprünglich vorhandenen Konzentrationsunterschiede betreffs Magnesium, Kalium, Natrium. Danach kann man also die Blut-Liquor-Schranke nicht gleichsetzen einer toten Dialysiermembran.

Auch die viel zitierten in vivo-Versuche von W. MESTREZAT und S. LEDEBT erscheinen nicht beweisend. Die Forscher nähten ein fest verschlossenes, mit physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Hunden, Hasen und Meer-schweinchen. Wenn sie es dann nach einiger Zeit wieder entfernten und den Inhalt untersuchten, fanden sie stets (genau wie im Liquor!) den Cl-Gehalt höher wie im Blute, den Zuckergehalt niedriger. Besonders der letztere, durch das Donnanprinzip nicht erklär-bare Befund ist sehr merkwürdig. Dabei ist zu bedenken, daß ein in die Bauchhöhle eingenähtes Kollodiumsäckchen hochgradig als Fremdkörper (mit Entzündungserregung!) wirken muß; es ist sicherlich keine reine Vivodialyse: Blut gegen physiologische Kochsalzlösung, sondern vielmehr: entzündliches Exsudat gegen physiologische Kochsalzlösung. Deshalb beweisen auch diese Versuche keineswegs den reinen Dialysatcharakter des Liquor cerebrospinalis.

Zusammenfassend wird man sagen müssen, daß die vielen Widersprüche gegen das Donnanprinzip, die abweichenden Werte vom Kammerwasser (welches ja ebenfalls Vivodialysat des Plasmas sein soll) und die ungleichmäßige Verteilung der Nichtelektrolyte (Traubenzucker u. a.) unbedingt gegen den reinen Dialysatcharakter des Liquor cerebrospinalis sprechen. Außerdem konnten einwandfrei beweisende Versuche für den Dialysatcharakter des Liquors nirgends erbracht werden. Auf der Suche nach Bindungen von Substanzen an die Serumeiweißkörper können wir also den Liquor cerebrospinalis nicht einfach als fehlerfreies Vivodialysat des Blutes bewerten. Immerhin ist es sicherlich bemerkenswert, daß fast alle Abweichungen des Liquors vom Donnanngleichgewicht gegenüber dem Plasma sich (mit Ausnahme des Magnesiums) in ein und derselben Richtung bewegen: Zu hohe Werte der betreffenden Substanz auf der Blutseite! Dies könnte an sich schon den Gedanken nahelegen, daß ein Teil der betreffenden Substanz durch lockere Bindung an Plasmaeiweiß ihren Einfluß auf die Verteilung (oder Verarbeitung) der Ionen zwischen Blut und Liquor eingebüßt haben. *Sichere Beweise können daraus jedoch für unsere Fragestellungen nicht abgeleitet werden.*

Einfache Dialyse. Die gewöhnliche *Dialyse* (ohne Zirkulation) durch eine Kollodiummembran beweist betreffs der Bindung dialysabler Substanzen viel weniger wie die Vivodialyse: Zunächst gelten betreffs des „nicht lösenden Raumes“ und betreffs der Unbrauchbarkeit für undialysable Substanzen die gleichen Einwände, welche wir bei der Vivodialyse kennengelernt hatten. Ferner können bei der gewöhnlichen Dialyse sekundäre Vorgänge die Untersuchung in großem Maße stören. Falls nämlich ein Gleichgewichtszustand zwischen gebundener und nicht gebundener Substanz im Serum besteht, wird bei der gewöhnlichen Dialyse evtl. für jedes nach außen abgegebene dialysable Molekül ein an die Serumeiweißkörper gebundenes Molekül frei werden, so daß nach und nach alles oder wenigstens ein großer Teil des zunächst gebunden gewesenen Substrates frei und damit dialysabel wird. Ein weiterer Nachteil ist die lange Dauer des Verfahrens.

Kompensationsdialyse. Die *Kompensationsdialyse* von L. MICHAELIS und P. RONA sucht die eine Fehlerquelle zu vermeiden; es wird eine Reihe von Dialyseversuchen angesetzt, bei denen jedoch der Außenflüssigkeit steigende Mengen der zu untersuchenden Substanz zugesetzt werden. Die Konzentration, bei welcher keine Änderung der Innenflüssigkeit (Serum) und der Außenflüssigkeit sich einstellt, ist dann als im freien Zustand im Serum befindlich anzusehen. Diese Methodik hat demnach nur noch die oben geschilderten Nachteile (lange Dauer,

„nicht lösender Raum“, Unanwendbarkeit bei nicht dialysierbaren Substanzen). Die von uns in den obigen Farbstoffversuchen angewandte Methode der *Überschichtung* des Serums in Konzentrationsreihen *über Gelatinegallerte* nimmt etwa eine Mittelstellung ein zwischen gewöhnlicher Dialyse und Kompensationsdialyse. Sie hat den Vorteil, mit körpereigenem Eiweiß als Trennungsmaterial zu arbeiten (statt mit dem völlig körperfremden Kolloidum); sie hat den Nachteil, daß man nur gefärbte Substanzen bequem damit untersuchen kann.

Elektrodialyse. Die *Elektrodialyse* ist wohl ein verhältnismäßig schonendes, langsam vor sich gehendes Verfahren zur Trennung von Albuminen und Euglobulinen, vorausgesetzt, daß sie mit den Kautelen ausgeführt wird, die ETTISCH und EWIG angegeben haben. Sie hat außerdem den Vorteil, daß man die so gewonnenen Fraktionen durch Zusatz von Elektrolyten wieder restituieren kann (bei Globulinen nicht stets quantitativ!), so daß man dann mit den isolierten Fraktionen Versuche anstellen kann. Bei den durch Salzfällungsmethoden isolierten Fraktionen ist dies viel schwieriger, weil die großen zugesetzten Elektrolytmengen nur durch langwierige Dialyseprozeduren wieder entfernt werden können. Ein Nachteil der Elektrodialyse besteht darin, daß die Bindung *dialysabler* Ionen damit nicht studiert werden kann, da ja alle diese Ionen eben elektrodialytisch aus der Mittelzelle entfernt werden und deshalb jedes Gleichgewicht zwischen gebundener und freier dialysabler Substanz durch den Dialysevorgang selbst gestört wird.

Ultrafiltration. Kurzfristiger sind die Versuche, mit Hilfe der *Ultrafiltration* die echt gelösten in freiem Zustande befindlichen Stoffe zu isolieren. Der Einfluß des Hydratationswassers ist dabei aber natürlich auch nicht ausgeschaltet; hinzu kommt, daß bei der Ultrafiltration die Membran oft ganz besonders große Mengen der diffusiblen Substanz selbst bindet und abfängt, oder andererseits zuerst Membranwasser abgibt. Durch Anwendung sehr hoher Drucke ändert sich der Hydratationsgrad der Serumeiweißkörper evtl. unphysiologisch; der „nicht lösende Raum“ würde dadurch geändert werden. Drucke von über 120 mm Quecksilber sollten deshalb nicht angewandt werden.

Einige Autoren haben auch ohne Membranen — einfach durch vorsichtiges Überschichten von Wasser über Serum — die freie Diffusion sich auswirken lassen und dann in vier Schichten die Flüssigkeit auf den Gehalt an dem zu untersuchenden Substrat analysiert (*Methode* von OEHOLM). Die Behinderung durch die Membran fällt dann zwar weg, aber die anderen Schwierigkeiten („nicht lösender Raum“, Störung eines evtl. Gleichgewichtszustandes zwischen gebundenem und freiem Substrat, lange Dauer) bleiben bestehen. Hinzukommt die außerordentlich große Erschütterungs- und Temperaturempfindlichkeit dieser Untersuchungsmethode. Für grobdisperse Teilchen ist die Methode auch kaum anwendbar wegen der zu langsamen Diffusion.

Alle bisher geschilderten Untersuchungsmethoden hatten gemeinsam den großen *Nachteil*, nur zur *Abtrennung diffusibler Substanzen geeignet* zu sein.

Fällungsmethoden. Für nichtdialysable Substanzen standen bisher für unsere Fragestellung nur *Fällungsmethoden* zur Verfügung; z. B. Fällung der Globuline mit Ammonsulfat und Untersuchung von Filtrat und Rückstand auf den Gehalt an der zu untersuchenden Substanz. Oder gar Fällung des gesamten Eiweiß und Untersuchung der gewaschenen Eiweißflocken und der überstehenden

Flüssigkeit! Daß bei solch grundlegender Zerstörung der Eiweißstruktur durch Fällungen die uns ja gerade besonders interessierenden *labilen* Bindungen intakt bleiben sollen, erscheint kaum denkbar; denn es entzieht sich jeder Kontrolle, ob bei der Eiweißfällung nicht vielleicht gebundene Substanzen in Lösung gehen (abgesprengt werden) oder frei in Lösung befindliche vom koagulierenden Eiweiß „mitgerissen“ werden. Das Ausfällen ändert die physikalisch-chemische Beschaffenheit des Eiweiß so grundlegend, daß keiner dieser beiden Vorgänge von vornherein ausgeschlossen werden kann. Diese Fällungsverfahren können uns also höchstens eine ungefähre Richtung abgeben, in der wir zu suchen haben; abschließende quantitative Ergebnisse können sie über die Bindungsverhältnisse im genuinen Serum nicht liefern.

Welch großen Einfluß verschiedenartige Fällungsmittel auf die Bindung von Substanzen an die Serumweißkörper besitzen, kann man sehr deutlich aus folgendem Naphtholgelb-Versuch ersehen: Verwandt wurde ein Serum, welches im vorher angestellten Gelatineversuch die Endkonzentration 0,092% Naphtholgelb quantitativ bindet (in der Tabelle eingerahmt!). Zu je 10 cc dieses Serums wurden 12 verschiedene Naphtholgelb-Konzentrationen zugesetzt (Endkonzentrationen von 0,150 bis 0,035% Naphtholgelb). Dann wurde von jeder Konzentration je eine Probe mit Wolframat-Schwefelsäure, mit Trichloressigsäure, mit Sulfosalicylsäure, mit Quecksilber-Kaliumjodid und mit Ammonsulfat (Ganzsättigung) ausgefällt. Die nach dem Abzentrifugieren noch überstehende Flüssigkeit ist dann außerordentlich verschieden intensiv naphtholgelb gefärbt — je nach dem angewandten Fällungsmittel. Folgende Tabelle gibt die ungefähren Verhältnisse und ihre Abstufungen wieder, die + - Zeichen geben die Naphtholgelbfärbung der enteweißten Flüssigkeit an.

Naphtholgelb- konzentra- tionen %	Fällungsmittel				
	Wolframat- H ₂ SO ₄	Trichloressig- säure	Sulfosalicyl- säure	Quecksilber- Kaliumjodid	(NH ₄) ₂ SO ₄
0,150	++++	++	++	++++	} Ganzsättigung ergab stets quanti- tative Ausfällungen des Naphtholgelbs
0,139	++++	++	++	++++	
0,127	++++	++	++	++++	
0,116	++++	++	++	++++	
0,104	++++	++	++	++++	
0,092	++++	+	+	+++	
0,083	++++	+	+	+++	
0,074	++++	+	+	+++	
0,065	++++	+	+	+++++	
0,056	+++	+	(+)	++	
0,044	++	(+)	(+)	(+)	
0,035	(+)	(0)	0	(+)	

Eine Normosalkontrolle mit gleichen Naphtholgelbkonzentrationen zeigte Folgendes: Zusatz der gleichen Fällungsmittel zu eiweißfreier Normosallösung verursacht nur bei Ganzsättigung mit Ammonsulfat eine Farbstoff-Fällung. Die anderen 4 Eiweißfällungsmittel lassen auch nach längerem Stehen das Naphtholgelb völlig unbeeinflusst.

Ergebnis: die 5 untersuchten Eiweißfällungsmittel ändern sämtlich die Bindungsverhältnisse des Naphtholgelbs an die Serumweißkörper. Für die Messung

des Bindungsvermögens von Serumeiweiß sind Fällungsmethoden nur mit größter Vorsicht anzuwenden.

Diese großen Unterschiede in der Färbung der überstehenden Flüssigkeit nach Ausfällung des Eiweiß wären nicht möglich, wenn der Fällungsprozeß die Bindung des Farbstoffes an die Serumeiweißkörper intakt ließe. Statt dessen finden wir, daß z. B. die Wolframatschwefelsäurefällung viel Naphtholgelb frei macht, während umgekehrt die Ammonsulfatfällung alles Naphtholgelb (auch das vorher sicherlich freie) mitreißt resp. von sich aus ausflokt! Welche Fällungsmethode soll man da nun als „die richtige“ annehmen? Es ist also nicht möglich, durch Enteiweißen die an Eiweiß gebundenen und die freien Substrate voneinander quantitativ zu trennen. In vielleicht etwas abgeschwächtem Maße gilt das sicherlich auch für die Trennung der Albumine und Globuline; es ist auch da sehr zweifelhaft, ob dieser Trennungsprozeß nicht mit erheblichen Verschiebungen zwischen freier und an Serumeiweiß gebundener Substanz einhergehen kann.

Aus diesem methodischen Überblick geht hervor, daß es für den Nachweis von Bindungen diffusibler Substanzen an die Serumeiweißkörper einzelne, für spezielle Fälle einwandfreie Untersuchungsmethoden gibt (elektrometrisches Verfahren, Vivodialyse, Kompensationsdialyse, Ultrafiltration), deren jede jedoch auch wiederum besondere Nachteile hat. Zum Nachweis von Bindungen größerer, nicht diffusibler Teilchen an die Serumeiweißkörper fehlt uns bisher jedes auch nur einigermaßen genaue Verfahren.

Entmischung durch Kataphorese. Gewöhnliche Zentrifugiermethoden kommen wegen der Kleinheit der kolloiden Teilchen nicht in Frage; aber eine andere Methode der Entmischung schien mir für unsere Fragestellung erfolgversprechend. Sie gründet sich auf folgendem Gedankengang: Alle kolloiden Teilchen sind in wässrigem Milieu Träger elektrischer Ladungen. Die Art der Ladung richtet sich nach der chemischen Struktur, nach der Dielektrizitätskonstante der Teilchen (COEHNSche Regel) und zahlreichen anderen Faktoren. Vermöge dieser Ladung wird dem Teilchen im elektrischen Feld eine bestimmte Wanderung erteilt; negativ geladene Teilchen werden zur Anode, positiv geladene zur Kathode wandern. Die im Einzelfalle erreichte Wanderungsgeschwindigkeit hängt von sehr zahlreichen Faktoren ab. Nach der Formel von P. DEBYE und E. HÜCKEL ist (zit. nach KRUYT):

$$G = \frac{6 \cdot \pi \cdot \eta}{H \cdot D} \cdot u,$$

wobei: G = Grenzflächenpotential,

η = Viscosität,

H = Potentialgefälle,

D = Dielektrizitätskonstante,

u = kataphoretische Wanderungsgeschwindigkeit ist.

Umgeformt ergibt sich:

$$u = \frac{G \cdot H \cdot D}{6 \pi \eta}.$$

Aus dieser Formel geht hervor, daß für die Wanderungsgeschwindigkeit eines Teilchens im elektrischen Feld außer den Bedingungen, welche in der flüssigen Phase enthalten sind, fast nur das Grenzflächenpotential maßgebend ist.

Sind innerhalb der gleichen Lösung nun verschiedenartige Teilchen suspendiert, dann ist a priori anzunehmen, daß ihre Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld nicht zufällig genau die gleiche ist. Lasse ich deshalb einige Zeit den Strom durch eine solche „gemischte“ kolloidale Lösung hindurchgehen, dann werden z. B. bei anodisch geladenen Teilchen in der vordersten Wanderungszone nur die am schnellsten wandernden anodischen Teilchen, etwas später auch

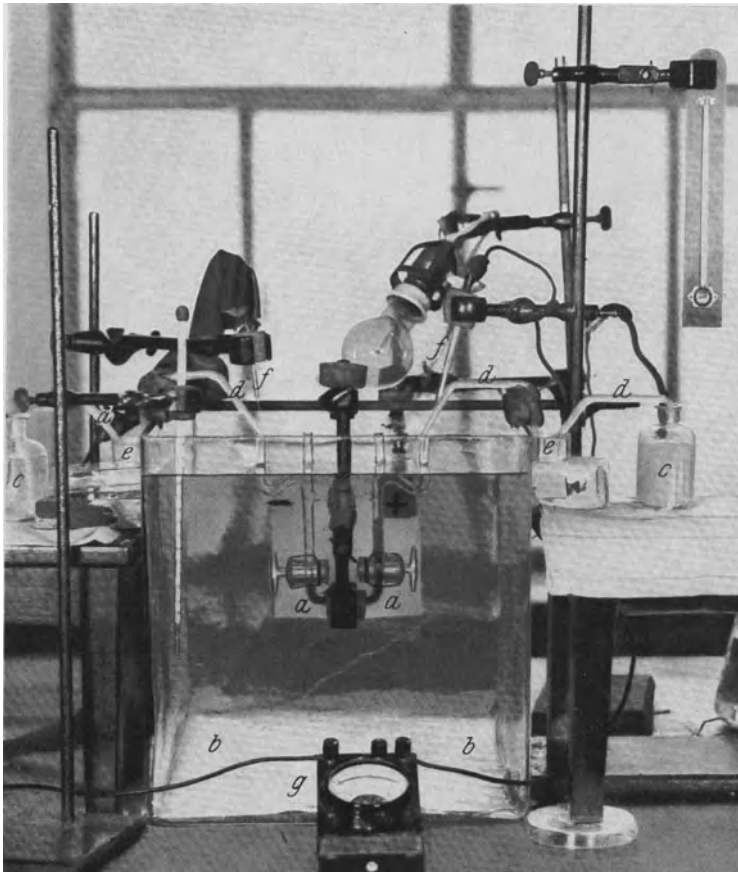


Abb. 15. Apparatur für die Kataphorese-Versuche.

a Kataphorese-Apparat. b Wasserbad. c Kupfersulfatlösung. d Agar-Heber mit KCL. e KCL-Lösung. f Platin-Elektroden zur Spannungsmessung. g Voltmeter.

noch die zweitschnellst wandernden Anionen usw. zu finden sein. Dieser „Wettlauf im elektrischen Feld“ wird also zu einer Trennung von verschiedenartigen, im gleichen Lösungsmittel suspendierten Teilchen führen. Das Kriterium, welches zur Trennung führt, ist nicht die Teilchengröße (wie bei Filtrationsmethoden) und nicht das spezifische Gewicht (wie bei den Zentrifugiermethoden), sondern in der Hauptsache das Grenzflächenpotential; arbeitet man nun mit Gemischen so grundverschiedener Teilchen, wie z. B. Serumeiweiß (hydrophil, große Teilchen!) und Farbstoffmikronen (hydrophob, relativ kleine Teilchen!),

dann war zu erwarten, daß die Gangdifferenz im elektrischen Feld eine deutliche ist, d. h. beide Bestandteile verschiedene Wanderungsgrenzen im elektrischen Feld zeigen werden. Zunächst wurden also zur Erprobung der Methodik Modellversuche mit Serumfarbstoffgemischen angestellt.

Als Kataphorese-Apparat benutzten wir zunächst für einige orientierende Versuche den Apparat nach PAULI und LANDSTEINER, später den großen Apparat von L. MICHAELIS, mit dem vom gleichen Autor angegebenen unpolarisierbaren Elektroden: Cu-CuSO₄-KCl-Agar — gesättigte KCl-Lösung — KCl-Agar. Der Apparat stand in einem großen Wasserbad (45 Liter) bei 20° C (vgl. Abb. 15).

Das allen Kataphorese-Apparaten gemeinsame Prinzip ist, in einem U-Rohr die Wanderung von Bestandteilen der „Mittelflüssigkeit“ in die vorsichtig darüber geschichtete „Seitenflüssigkeit“ hinein sichtbar zu machen. Um eine scharfe Grenzfläche zwischen den beiden Flüssigkeiten bei der Übersichtung zu ermöglichen, sind zwischen Mittel- und Seitenflüssigkeit beiderseits Hähne eingeschaltet, die nach beendigter Einfüllung beider Flüssigkeiten vor Beginn des Stromdurchgangs vorsichtig geöffnet werden (vgl. Abb. 16). Die genaue Anweisung findet sich bei MICHAELIS und RONA: Praktikum der physikalischen Chemie 1931.

Als Seitenflüssigkeit, in die hinein die Kataphorese der kolloiden Teilchen stattfindet, wurde von uns stets Ringerlösung verwandt, die auf gleiche Leitfähigkeit und gleiches p_H (= 8,2) wie das Serum gebracht war. Wir ließen nun in einem dieser Kataphorese-Apparate ein Gemisch von Serum mit Naphtholgelb S wandern. Der Stromweg von Elektrode zu Elektrode betrug bei diesem kleinen Apparat 45 cm, die lichte Rohrweite 6 mm; das U-Rohr ist überall (auch in den Hahnbohrungen) gleich weit. Die Glasrohre oberhalb der Hähne sind in Millimetern graduiert. An der Stelle, wo die Agarheber in die Seitenflüssigkeit tauchen, konnten beiderseits Platindrahtelektroden eingetaucht werden, die zu einem Spannungsmesser führten, so daß in gewissen Zeitabständen die Spannung zwischen beiden Elektroden und damit der Spannungsabfall pro Zentimeter gemessen werden konnte. Die angelegte Spannung betrug 80 V, also etwa 1,8 V pro Zentimeter.

Da zeigte sich nun wirklich, daß kleine Mengen Naphtholgelb S oder Eosin 5 R, dem Serum zugesetzt, quantitativ mit den anodisch wandernden Serumeiweißkörpern sich zur Anode fortbewegen; die Farbstoffe sind offenbar, genau wie wir es in den obigen Gelatine-Diffusionsversuchen gesehen hatten, auch hier an die Serumeiweißkörper gebunden.

Versuchsprotokoll.

Serum G. zeigte im Gelatine-Diffusionsversuch eine Bindungsfähigkeit für Naphtholgelb S bis zur Endkonzentration von 0,083% Naphtholgelb S. Diese Naphtholgelbmenge

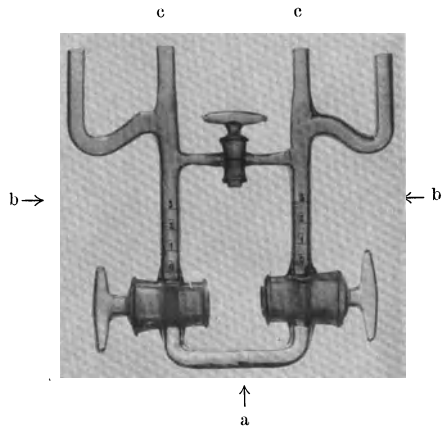


Abb. 16. Kataphorese-Apparat nach MICHAELIS mit Entnahmeröhren für die Capillarentnahmen. a Raum der Mittelflüssigkeit (Serum); b Raum der Seitenflüssigkeit (Ringerlösung); c Entnahmeröhre für die Capillarproben.

wurde zu 5 ccm Serum G. zugesetzt; diese Mischung diene als *Mittelflüssigkeit* für den Kataphoreseversuch. Das p_{II} des Serums betrug 8,2 (nach CULLEN-VAN SLYKE); die Leitfähigkeit der fertigen Mittelflüssigkeit betrug $1,171 \cdot 10^{-2}$.

Als *Seitenflüssigkeit* diene Ringerlösung von gleichem p_{II} und gleicher Leitfähigkeit. Die angelegte Spannung betrug 80 Volt, also 1,8 Volt pro Zentimeter.

Verlauf der Kataphorese.

3 ⁰⁰	Uhr	Beginn des Stromdurchganges			
3 ⁴⁵	„	0-Linie der Graduierung im anodischen Schenkel wird erreicht. Scharfe horizontale Farbgenze			
3 ⁵⁵	„	0,2 cm im anodischen Schenkel			
4 ⁰⁰	„	0,3	„	„	„
4 ⁰⁵	„	0,4	„	„	„
4 ¹⁰	„	0,45	„	„	„
4 ¹⁵	„	0,5	„	„	„
4 ²⁰	„	0,6	„	„	„
4 ²⁵	„	0,7	„	„	„
4 ³⁰	„	0,8	„	„	„
4 ³⁵	„	0,9	„	„	„
4 ⁴⁰	„	1,0	„	„	„
4 ⁴⁵	„	1,1	„	„	„
5 ⁰⁰	„	1,4	„	„	„
5 ¹⁵	„	1,7	„	„	„
5 ³⁰	„	2,0	„	„	„
5 ⁴⁵	„	2,2	„	„	„
6 ⁰⁰	„	2,5	„	„	„
6 ³⁰	„	3,0	„	„	„

Spannung 80 Volt

Jetzt werden mit „geheizter“ Capillare (vgl. S. 331) vorsichtig Entnahmen aus dem anodischen U-Rohrschenkel gemacht; es zeigt sich folgendes: Direkt oberhalb der scharf abgesetzten Naphtholgelbgenze bei 3,0 findet sich keinerlei Eiweiß. Sowie ich jedoch eine Entnahme aus der obersten Gelbzone mache, direkt unterhalb der Farbgenze, ist die Sulfosalicylsäureprobe stark positiv; Ammonsulfatfällung zeigt, daß es sich dort um reine Albumine handelt.

Erst sehr viel tiefer zeigen die Proben auch eine positive Globulinprobe.

Den gleichen Versuch habe ich mit anderen Seren mehrfach wiederholt; immer zeigte es sich, daß man durch Probeentnahmen feststellen kann, daß die Wanderungsgrenze des Serumeiweiß und die des Naphtholgelbs (falls die Zusatzmenge nicht zu groß war) genau zusammenfielen.

Fügte ich jedoch *mehr* Naphtholgelb zu, als im Gelatine-Diffusionsversuch gebunden werden konnte — d. h. also bei „Überlastung“ des Serums mit Naphtholgelb —, so fand ich eine deutlich schneller wandernde *eiweißfreie Naphtholgelbvorzone*. Folgendes Versuchsprotokoll mag das erläutern:

Versuchsprotokoll.

Serum G. ist durch Zusatz von 0,104% Naphtholgelb „überlastet“. $p_{II} = 8,2$. Dieses Gemisch dient als *Mittelflüssigkeit*. Als *Seitenflüssigkeit* dient Ringerlösung von gleichem p_{II} und gleicher Leitfähigkeit.

Verlauf der Kataphorese.

5 ¹⁵	Uhr	Beginn des Stromdurchganges.	75 Volt
5 ²⁷	„	schwache, diffuse Gelbzone bei 0	
5 ³⁰	„	desgl. bei 0,15	
5 ³⁵	„	„	0,4
5 ⁴⁰	„	„	0,55. 75 Volt
5 ⁴⁵	„	„	0,8

5 ⁵⁰	Uhr desgl. bei 1,1; dichte Gelbzone bei 0,0
5 ⁵⁵	„ „ „ 1,5; „ „ „ 0,05
6 ⁰⁰	„ „ „ 1,8; „ „ „ 0,1
6 ⁰⁵	„ „ „ 2,1; „ „ „ 0,2
6 ¹⁰	„ „ „ 2,4; „ „ „ 0,25
6 ¹⁵	„ „ „ 2,7; „ „ „ 0,4
6 ²⁰	„ „ „ 3,0; „ „ „ 0,45
6 ²⁵	„ „ „ 3,4; „ „ „ 0,5
6 ³⁰	„ „ „ 3,8; „ „ „ 0,6
6 ³⁵	„ „ „ 4,1; „ „ „ 0,65
6 ⁴⁰	„ „ „ 4,3; „ „ „ 0,775 Volt
6 ⁴⁵	„ „ „ 4,6; „ „ „ 0,8

Während des ganzen Versuches ist die schnell wandernde *vorderste* Gelbgrenze wenig scharf und ziemlich diffus, die um 5⁵⁰ Uhr die 0-Linie passierende, sehr viel langsamer wandernde *zweite* Gelbgrenze ist dagegen sehr deutlich und scharf abgesetzt. — *Capillarentnahmen* zeigen, daß im gesamten Bereich der hellgelben Vorzone kein Eiweiß zu finden ist, während genau mit Beginn der zweiten Gelbgrenze die Eiweißprobe positiv wird (vgl. auch Tafel II, Abb. 20).

Mit dieser Methode der „*Entmischung durch Kataphorese*“ gelingt es aber auch, grobdisperse Farbstoffe wie z. B. Kongorot, soweit es nicht an Serumeiweiß gebunden ist, genau ebenso zu trennen. Es entsteht ebenfalls eine diffuse, allerdings nicht ganz so schnell wie Naphtholgelb wandernde, rötliche Vorzone an der Anode, die eiweißfrei ist und die häufiger störenden Konvektionen unterliegt.

Durch diese Farbstoffversuche, die wir mehrfach wiederholten, schien die Richtigkeit unserer methodischen Gedankengänge erwiesen zu sein. Man kann mit diesem Verfahren unabhängig von der Teilchengröße in vielen Fällen die Frage entscheiden, ob Substanzen an die Serumeiweißkörper gebunden oder ganz bzw. zum Teil in freiem Zustande mit ihnen gemischt sind. Ungefärbte Substanzen können auch damit untersucht werden; es ist dazu nur notwendig, nach beendigter Kataphorese vorsichtig in verschiedenen Schichten vor und in der Eiweißzone Capillarentnahmen zu machen und diese Proben auf die betreffende Substanz chemisch zu untersuchen.

Bei dem Arbeiten mit Serumeiweißkörpern ist es für diese Versuche vorteilhaft, durch geringen *Zusatz von Naphtholgelb* (etwa 0,03%) sich die Wanderungsgrenze zu *markieren*: wie wir später sehen werden, ändern die Farbstoffzusätze die Wanderungsgeschwindigkeit der Serumeiweißkörper gar nicht; sie erleichtern jedoch die Ablesung recht erheblich. — Die *Capillarentnahmen* aus den Wanderungszonen kann man aus dem PAULI-LANDSTEINERschen Apparat ohne weiteres vornehmen, wie wir es in unseren ersten Bilirubinversuchen taten (Wiesbadener Kongreß 1930). Später haben wir nach dem Vorschlag von THEORELL an dem MICHAELISSchen Apparat Entnahmerohre anschmelzen lassen (vgl. Abb. 15 u. 16). Bei den Capillarentnahmen selbst geht man folgendermaßen vor: Bei Wanderung anodischer Teilchen dreht man zunächst den anodischen Hahn zu, um Verschiebungen der Flüssigkeitssäule beim Eintauchen der Capillare zu vermeiden. Man verschließt dann ein etwa 10 cm langes Glasrohr, welches an einem Ende zu einer langen Capillare ausgezogen ist, an seinem breiten Ende (etwa 1 cm Durchmesser) luftdicht mit Plastilin, erwärmt es an seinem breiten Teil über der Gasflamme, so daß die heiße Luft durch die Capillare entweicht. Die so „geheizte“ Capillare taucht man dann mit ihrem kühlen capillaren Ende in die Flüssigkeitssäule der Wanderungszone so tief ein, daß die sich abkühlende und zusammenziehende Luft langsam Flüssigkeit ansaugt. Man bleibt dabei mit der Capillare stets direkt unterhalb der abzusaugenden Grenzzone. Diese Entnahmeart hat große Vorteile: Es entstehen keine Flüssigkeitswirbel durch stoßweises Absaugen; beim Herausziehen fließt nichts von dem Angesogenen wieder zurück. Die Entleerung der Capillare geschieht sehr einfach, indem man den breiten Teil des Rohres wieder erhitzt; dann spritzt

die vorher angesogene Flüssigkeit wieder heraus. Am leichtesten sind die Capillarentnahmen, wenn die wandernden Grenzen durch zugesetzte geringe Farbstoffmengen markiert werden konnten; dann entnimmt man unterhalb dieser Grenzen mit der Capillare z. B. so viel, daß die Farbgränze um 2—3 mm gesunken ist. Sind die Wanderungsgrenzen nicht in dieser Weise mit Farbstoffen markiert, dann muß man die Capillare eichen, um zu wissen, wie hoch man die Flüssigkeit aufsteigen lassen muß, wenn man eine Schicht z. B. von 2—3 mm entnehmen will.

In Fällen, wo es darauf ankam, schon in 1—2 mm dicken Schichten Entnahmen zu machen, verwandte ich einen viel größeren Kataphorese-Apparat ähnlicher Form, dessen Rohre einen Durchmesser von 16 mm und einen Stromweg von 70 cm besaßen. Dann ergaben 1—2 mm dicke Schichten schon genug Material für mehrere qualitative Analysen.

Der scheinbar einfachste und überzeugendste Kontrollversuch zu der Kataphorese des Serumeiweiß-Farbstoffgemisches wäre ein Kataphoreseversuch des gleichen Farbstoffes aus *eiweißfreier* Mittelflüssigkeit; man könnte glauben, daß man dann durch Vergleich beider Wanderungsversuche den Einfluß des Serumeiweiß auf die Wanderungsgeschwindigkeit isolieren und daraus Schlüsse auf gebundenen oder freien Farbstoff (bzw. andere Substanzen) ziehen könnte. Aber schon ein Blick auf die Formel von DEBYE und HÜCKEL (S. 327) läßt erkennen, daß dieser Kontrollversuch kaum möglich sein wird. Wollte man die Wanderungsgeschwindigkeit in der eiweißhaltigen und eiweißfreien Lösung vergleichen, dann müßten beide Lösungen in allen Eigenschaften, die in dieser Formel ihren Ausdruck finden, übereinstimmen; d. h. beide Flüssigkeiten müßten gleiche Viscosität, gleiche Dielektrizitätskonstante, gleiches p_H (welches das Grenzflächenpotential stark beeinflußt) und gleiche Leitfähigkeit (welche maßgebend für das Potentialgefälle ist) besitzen. Es ist aber, wie mich zeitraubende Versuche gelehrt haben, schlechterdings unmöglich, sich zu irgendeinem Serum eine solche eiweißfreie Modellflüssigkeit zu schaffen, die in allen vier Punkten mit dem Serum übereinstimmt. Die Dielektrizitätskonstante des Wassers ist 81, die des Serums 85. Die für die Viscositätserhöhung notwendigen Zusätze (z. B. 25% Rohrzucker oder Glycerin) würden die Dielektrizitätskonstante der eiweißfreien Vergleichslösung noch weiter von der Dielektrizitätskonstante des Serums entfernen; denn die Dielektrizitätskonstante der Rohrzuckersubstanz beträgt nach R. KELLER 4,9; die des Glycerins beträgt 16,5 (E. A. HAFNER). Die Dielektrizitätskonstante einer 23%igen Traubenzuckerlösung beträgt nach R. KELLER 50,0. Wenn man also in der eiweißfreien Kontrolllösung den einen Faktor (Viscosität) den Serumverhältnissen anpaßt, entfernt man sich mit einem anderen die Kataphorese mitbestimmenden Faktor um so mehr von den im Serum herrschenden Größenordnungen. Mit anderen Worten: Serum läßt sich betreffs aller für die Kataphorese maßgebenden Eigenschaften in eiweißfreier Lösung nicht reproduzieren. Damit ist ein exakter Kontrollversuch in der oben gedachten Form unmöglich.

Dazu kommt noch folgendes: eiweißfreie Flüssigkeiten (auch wenn sie durch Rohrzucker- oder Glycerinzusatz auf gleiche Viscosität wie das Serum gebracht wurden) zeigen meist sehr schlechte, unregelmäßige Wanderungsgrenzen — besonders in *dem* Schenkel des U-Rohres, wo die Wanderung *zur* Elektrode gerichtet ist; z. B. bei Anionenwanderung im anodischen Schenkel usw. In vielen Fällen ist dann ein Ablesen überhaupt unmöglich; nach wenigen Minuten bildet die wässrige Farbstofflösung einen schnell aufsteigenden Zentralfaden in der Seitenflüssigkeit, der jede Bildung einer echten streng horizontalen, gut ablesbaren Wanderungsgrenze verhindert. Dieser Zentralfaden entsteht nach H. R. KRUYT

durch Wärmeentwicklung an der Grenze beider Flüssigkeiten; diese Wärmeentwicklung kommt in dem Zentralfaden besonders zur Geltung, da die Randpartien die Wärme viel mehr nach außen abgeben. Auch zahlreiche Physiker haben sich mit dieser störenden Konvektion abgemüht; einige (LODGE, WHETHAM, MASSON, STEELE, ABEGB und GAUSS, DENISON) halfen sich damit, daß sie Gelatine oder anderes Eiweiß zusetzten —, ein Ausweg, der mit Rücksicht auf unsere Problemstellung natürlich nicht in Frage kam. Bei Kataphorese von Serum habe ich diesen störenden Zentralfaden niemals beobachtet. Die Wanderungsgrenze der nicht wesentlich verdünnten Serumeiweißkörper gegen Ringerlösung war stets absolut scharf und einwandfrei horizontal. Woher dieser Unterschied zwischen eiweißfreiem und serumeiweißhaltigem Medium kommt, weiß ich nicht. Ob das Serum doch eine gewisse innere Struktur besitzt?

Aus diesen beiden methodischen Gründen (Unmöglichkeit, eine eiweißfreie, sonst aber physikalisch-chemisch dem Serum gleichwertige Modellflüssigkeit zu konstruieren, schlechte Wanderungsgrenzen) ist ein direkter Kontrollversuch durch Kataphorese des zu untersuchenden Substrates im *eiweißfreien* Milieu nicht möglich. Man kann deshalb über die eigene Wanderungsgeschwindigkeit der zugesetzten Substanz *nur durch Überlastungsversuche einiges erfahren*. Wandert die Substanz an sich in dem vorhandenen Milieu *schneller* als die Serumeiweißkörper, dann wird der Überschuß dieser Substanz bei Kataphorese eine eiweißfreie Vorzone bilden; wandert sie langsamer als die Serumeiweißkörper, dann wird sie sich evtl. unterhalb der wandernden Serumeiweißgrenze anreichern (nur dann gut feststellbar, wenn die Wanderungszone als Färbung oder Trübung sehr deutlich sichtbar ist). Daß zufällig die Wanderungsgeschwindigkeit einer zu untersuchenden Substanz und der Serumeiweißkörper auch bei mehrstündiger Dauer der Kataphorese genau die gleiche ist, wäre ein außerordentlich unwahrscheinliches Vorkommnis; wohl stets wird sich durch Überlastung die an sich verschiedenen schnelle Grenzenwanderung erweisen lassen. Genaue Wanderungsgeschwindigkeitszahlen der Substanz kann man aus solchen Versuchen natürlich nicht ableiten; es kommt für uns in diesem Falle ja auch nur darauf an, zu wissen, ob die Substanz langsamer oder schneller wandert wie die Serumeiweißkörper, ob wir also bei geringer Überlastung überhaupt mit einer eiweißfreien Vorzone zu rechnen haben.

Zusammenfassend ist also zu der skizzierten Methodik zu sagen: gut reproduzierbare Kataphoresevorgänge kann man nur erwarten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Erstens gleiche Spannungsdifferenz zwischen den zuführenden Elektroden, zweitens homogener Stromweg, d. h. a) auf dem ganzen Stromweg gleiche Lichtung [auch in der Hahnbohrung!], b) gleiche Leitfähigkeit von Mittel- und Seitenflüssigkeit, c) gleiches p_H von Mittel- und Seitenflüssigkeit. Drittens die Elektroden müssen unpolarisierbar sein (vgl. MICHAELISSche Elektrode). Viertens der Stromweg muß ziemlich lang sein, damit die „wandernden Grenzen“ nicht in die Austauschgebiete des KCl mit der Seitenflüssigkeit [Salze der Ringerlösung] fallen.

Um keine Mißverständnisse entstehen zu lassen, sei ausdrücklich hervorgehoben, daß es sich bei dieser Methode der Entmischung durch Kataphorese nur um ein *rein praktisches* Verfahren handelt. Theoretische Schlüsse über die Wanderungsgeschwindigkeit, wie sie aus Überführungszahlen berechnet wird, darf man aus diesen sich dabei abspielenden sehr komplexen Vorgängen gewiß

nicht ziehen; dazu handelt es sich um ein viel zu verschiedenartig zusammengesetztes Gemisch. Besonders sei auch auf die generellen Einwände hingewiesen, die L. ENGEL und W. PAULI gegen alle derartigen Schlüsse aus der Beobachtung wandernder Grenzschichten erheben (endosmotische Flüssigkeitsverschiebung, Verschiedenartigkeit der Anionen an der Anodenseite und der Kationen an der Kathodenseite . . .). Gegen die Brauchbarkeit dieser rein praktischen Trennungsmethode beweist dies aber natürlich gar nichts. Diese Methode der Entmischung durch Kataphorese hat manche Analogien zur „Entmischung durch Zentrifugieren“. Beide Verfahren stellen rein methodische Prozeduren dar, aus deren Ablauf theoretische Schlüsse und Berechnungen nicht (oder nur mit großen Schwierigkeiten [SVEDBERG's Ultrazentrifuge]) gezogen werden können. Beim Zentrifugieren geschieht die Entmischung *ceteris paribus* auf Grund verschieden großen spezifischen Gewichtes; bei der Entmischung durch Kataphorese *ceteris paribus* nach Maßgabe verschieden großer elektrischer Ladung der Teilchen. Beide Verfahren beruhen auf außerordentlich komplexen Vorgängen. Beide Methoden müssen rein empirisch durch die Entnahme von Proben und deren qualitative Analyse kontrolliert werden. Auch beim Zentrifugieren kann man nicht genau vorher berechnen, welche Umdrehungszahl bei bestimmter Temperatur und Achsenabstand gerade dieses oder jenes Gemisch in einer bestimmten Zeit trennen werde. — Ebenso wenig treffen die theoretischen Einwände R. FÜRTHS gegen länger dauernde Kataphoreseversuche mit relativ großen Stromstärken unsere Methodik. Voraussetzung der Einwandfreiheit beider Entmischungsmethoden ist eben nur, daß die abgetrennten Fraktionen stets in jedem einzelnen Falle auf ihre Zusammensetzung qualitativ untersucht werden. Für quantitative Untersuchungen sind die Capillarentnahmen wohl doch etwas zu ungenau.

Eine willkommene weitere Kontrolle werden außerdem Capillarentnahmen am „Schwanzende“ der wandernden Zone darstellen; also bei anodischer Wanderung Entnahmen an dem kathodischen Ende und umgekehrt. Da muß sich dann natürlich die umgekehrte Reihenfolge der Schichten ergeben — allerdings in wesentlich geringeren Abständen, da die wandernden Grenzen dort bei Ringerlösung als Seitenflüssigkeit wesentlich langsamer vorrücken. Deshalb wird sich eine geringere Wanderungsgeschwindigkeit eines gefärbten negativ geladenen Stoffes an der Kathodenseite nur als ein sehr viel weniger deutliches „Nachhinken“ bemerkbar machen, wie das Voraneilen eines besonders schnell wandernden Stoffes an der anodischen Grenze — —. Zuzugeben ist allerdings, daß die Methode betreffs der gebundenen Substanz ebenfalls insofern *Minimalwerte* angibt, als evtl. Gleichgewichtszustände gestört werden können. Besteht z. B. ein Gleichgewichtszustand zwischen freier und an Serumeiweißkörper gebundener Substanz, dann müßte dieser natürlich gestört werden, wenn die Serumeiweißkörper in die überschichtete Ringerlösung hineinwandern, welche nichts von der zu untersuchenden Substanz enthält; ursprünglich an Eiweiß gebundene Substanzen werden beim Einwandern in die reine Ringerlösung frei werden bis zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes; handelt es sich bei der gebundenen Substanz um Elektrolyte, so würde das Gleichgewicht auch noch durch die freie kataphoretische Wanderung der Ionen weiterhin gestört werden.

Insofern gibt auch die Methode der Entmischung durch Kataphorese betreffs evtl. gebundener Substanzen nur *Minimalwerte*; um so sicherer sind positive Befunde zu bewerten.

Entmischung von Albuminen und Globulinen durch Kataphorese. Durch einen interessanten Befund von THEORELL erhielt diese Methode, die von mir schon auf die Bilirubinfrage angewandt und in Vorträgen (Wiesbadener Kongreß 1930) geschildert war, eine besonders wichtige weitere Anwendungsmöglichkeit. Durch Überführungsversuche stellte THEORELL nämlich im Pferdeplasma fest, daß auch die Bluteiweißkörper im elektrischen Feld eine untereinander deutlich verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit besitzen; bezeichnet man die Wanderungsgeschwindigkeit des Fibrinogens mit a , so beträgt nach THEORELL die der Globuline $1,8a$, und die der Albumine $5,0a$. Dieser Befund bot die Möglichkeit, mit unserer Methode nicht nur festzustellen, ob eine Substanz überhaupt an Eiweiß haftet, sondern auch, an welcher Eiweißfraktion sie haftet. Waren THEORELLS Versuche richtig, dann mußte man durch genügend lang dauernde Kataphorese eine nach der Anode zu voranwandernde reine Albuminzone und eine an der Kathode den Abschluß bildende reine Globulinzone isolieren können. Diese Form der Entmischung beider Eiweißfraktionen mußte weitaus schonender sein als alle sonstigen Isolierungsmethoden (durch Fällung, Dialyse, Elektrodialyse usw.), vorausgesetzt natürlich, daß alle obenerwähnten Vorbedingungen im Kataphoreseversuch erfüllt wurden.

Die THEORELLSchen Beobachtungen konnten nun qualitativ bestätigt werden. Alle Serumeiweißkörper wandern bei unverändertem Serum zur Anode. Capillarentnahmen zeigten, daß die vorderste Zone tatsächlich aus reinem Albumin besteht; Halbsättigung mit Ammonsulfat gibt keine Fällung, trotz sehr stark positiver Sulfosalicylsäureprobe. Hat z. B. eine anodische Wanderung des Serumeiweiß von 30 mm stattgefunden, so sind zwischen 30 und 24—19 mm nur Albumine zu finden; unterhalb 19—24 mm finden sich dann auch Globuline.

Im farbstofffreien Serum hebt sich die globulinhaltige Zone (unterhalb 24—19 mm) schon durch eine ganz minimale, oft nur mit Hilfe eines von oben durch das Entnahmerohr hineinprojizierten *Tyndallkegels* sichtbare *Trübung* ab.

Umgekehrt findet man am anderen (kathodischen) Ende der wandernden Mittelflüssigkeit (Serum) zunächst nur Globuline und erst weiter anodenwärts die „letzten“ Albumine.

Durch diese Methodik mußte es nun also möglich sein, Globulinproben und Albuminproben getrennt zu untersuchen und festzustellen, ob bestimmte Substanzen — gleichgültig, welcher Dispersität — frei im Serum vorhanden sind, ob sie an den Albuminen haften oder an den Globulinen, oder an beiden. Bei der überaus schonenden Trennung von Albuminen und Globulinen mußten auch lockere Bindungen an diese Eiweißkörpergruppen mit großer Wahrscheinlichkeit intakt bleiben. Wie verschiedenartig die dabei erzielte Wanderungsgeschwindigkeit sein kann, möge aus beifolgender Kurvenschar ersichtlich sein (vgl. Abb. 22, S. 346). Es sind da in dem Serum, welches als Mittelflüssigkeit diente, u. a. folgende Substanzen enthalten: Erstens freies Naphtholgelb (im Überschuß zugesetzt), zweitens Naphtholgelb an Albumine gebunden (den Weg der Albumine markierend), drittens Sudanrot (zur Markierung der Globuline [vgl. später S. 443]), viertens eine milchige, 5 mg $\%$ Natr. oleat. enthaltende, kolloidale etwa 1 $\%$ ige Cholesterinlösung.

Gehen auch Stoffe, die im Körper heimisch sind oder als Medikamente einverleibt werden, Bindungen mit den Serumeiweißkörpern ein?

Nach diesem Überblick über die zur Verfügung stehenden Methoden galt es also zu untersuchen, ob *auch noch andere* — im Körper heimische oder als *Medikamente verabfolgte* — Substanzen die Serumeiweißkörper als Vehikel benutzen können: so wie wir es bei den künstlich zugeführten sauren Farbstoffen oben zeigen konnten. Erst wenn es gelang, Bindungen auch mit solchen physiologisch oder pharmakologisch im Organismus vorkommenden Substanzen nachzuweisen, konnte man daran gehen, die obigen Farbstoffversuche als echte Modellversuche für physiologische Vorgänge aufzufassen.

Quantitative Bindung des Bilirubins an die Albumine.

Als erster in Frage kommender Stoff wurde von mir das *Bilirubin* untersucht.

Diffusion von Ikerusserum in 5%ige Gelatine. Zunächst überschichtete ich stark ikterisches Serum von einer Patientin mit akuter gelber Leberatrophie

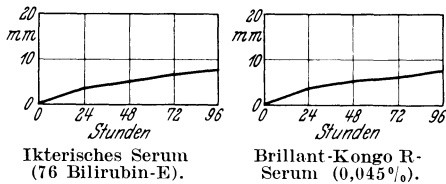


Abb. 17.

Die Kurven geben die Diffusion des Bilirubin resp. Brillant-Kongo R aus Serum in 5%ige Gelatine-Gallerte wieder.

(76 Bilirubineinheiten) über Gelatinegallerte und beobachtete die Diffusion in die Gelatine hinein. Dabei zeigte sich, daß der Gallenfarbstoff mit genau der gleichen Diffusionskurve in die Gelatine eindringt wie Kongorot oder wie quantitativ an Serumeiweiß (Albumin) gebundenes Brillant-Kongo R (vgl. Abb. 17): Innerhalb 4 Tagen 8 mm tief.

Die Analogie mit dem Verhalten künstlicher Farbstoffe im Serum geht aber noch weiter: Unterwarf ich dieses stark ikterische Serum der Elektrodialyse wie oben, dann war — genau wie beim Brillant-Kongo R — nur in der Albuminfraktion der Farbstoff enthalten. — Auch bei der sehr viel eingreifenderen Halbsättigung mit Ammonsulfat bleibt der Gallenfarbstoff mit den Albuminen zusammen in Lösung und fällt erst bei der Ganzsättigung zusammen mit den Albuminen aus. Der Gallenfarbstoff scheint sich also nach diesen Versuchen den Serumeiweißkörpern gegenüber genau so zu verhalten, wie das künstlich injizierte Kongorot (Kritik dieser letzten Versuchsanordnung betreffend Elektrodialyse und Ammonsulfatfällung vgl. S. 325). Dem Bilirubin gegenüber haben die Serumeiweißkörper, insbesondere die durch Elektrodialyse abtrennbaren Albumine, demnach vielleicht eine ähnliche physiologische Transportfunktion, wie wir sie bei dem künstlich einverlebten Anilinfarbstoff Kongorot aufzeigen konnten.

Elektrodialyseversuche. Es entstand deshalb die weitere Frage: Ist das Bilirubin wirklich *quantitativ* an die Serumeiweißkörper gebunden oder nur zum Teil (es könnte ja z. B. ein Gleichgewichtszustand zwischen freiem und an die Serumeiweißkörper gebundenem Bilirubin bestehen). Zur Prüfung dieser Frage war die bisherige Versuchsanordnung mit Diffusionsversuchen in Gelatinegallerte nicht geeignet, denn — wie schon oben betont — sind damit quantitative Bestimmungen des gebundenen Stoffes nur möglich, wenn der betreffende Stoff

leicht diffusibel ist und deshalb in freiem Zustande tiefer in die Gelatine eindringen kann, als die Serumeiweißkörper dies tun. In dem Bilirubin haben wir nun einen an sich in Wasser unlöslichen Körper vor uns, der ohne Schutzkolloid nur in deutlich alkalischem Medium in Lösung zu halten ist; bei $p_H = 8,2$ gelingt dies gerade eben. Nach W. SCHULEMANN wird Bilirubin analog den sauren Farbstoffen im Organismus abgelagert und besitzt anodische Konvektion. W. KERPPOLA und E. LEIKOLA fanden, daß Bilirubin ein negativ geladenes Kolloid ist. Man mußte also sehr wohl mit ziemlich groben, nicht diffusiblen Teilchen rechnen, die zu groß wären, um in der Gelatinegallerte über die Serumeiweißzone hinaus zu wandern, und die überhaupt nur dank der wahrscheinlich peptisierenden Wirkung der Serumeiweißkörper mit in die Gelatine eindringen konnten (genau wie z. B. das Kongorot).

Kataphoreseversuche. Um von der Engmaschigkeit der Gelatinegallerte unabhängig zu werden, wurde deshalb die oben geschilderte Methode der Entmischung durch Kataphorese angewandt, d. h. in den Mittelteil des — wie oben gezeigt abgeänderten — MICHAELISSchen Kataphorese-Apparates wurde Serum eines hochgradig ikterischen Patienten (Bilirubingehalt 66 Bilirubin-Einheiten, direkt und indirekt positiv) eingefüllt. Als Seitenflüssigkeit diente Ringerlösung von gleichem p_H und gleicher Leitfähigkeit. Angewendete Spannung, Apparatur usw. sind vorhin (S. 329/330) genau geschildert. Es zeigt sich dabei Folgendes: Auch wenn man das Serum $4\frac{1}{2}$ Stunden lang wandern läßt bei einer Spannung von 1,8 Volt pro Zentimeter, so erhält man keinerlei eiweißfreie, bilirubinhaltige Vorzone. Die am schnellsten wandernden Serumeiweißkörper legen in dieser Zeit etwa 45 mm zurück. Capillarentnahmen zeigen, daß die Wanderungsgrenze des Bilirubins sowohl an der Kathoden-, als auch an der Anodenseite genau mit der der Albumine zusammenfällt; entnimmt man auf der *Anodenseite* 0,1 ccm mit der Capillare genau unterhalb der Gelbgrenze und fügt 0,1 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung hinzu, so tritt keinerlei Trübung auf. Oberhalb der Gelbgrenze ist die Sulfosalicylsäureprobe negativ, also kein Eiweiß vorhanden. Entnimmt man auf der *Kathodenseite* direkt unterhalb der kathodischen Gelbgrenze 0,1 ccm und fügt wieder 0,1 ccm gesättigter Ammonsulfatlösung hinzu, so gibt es natürlich deutliche Flockung, wegen der auch reichlich anwesenden Globuline; im Filtrat findet sich aber dann noch eine positive Eiweißprobe (die in Lösung gebliebenen Albumine). Oberhalb (kathodenwärts) von der kathodischen Gelbgrenze ist dieses Filtrat nach Halbsättigung mit Ammonsulfat dann eiweißfrei, da die Albumine fehlen. Auch im *großen* Kataphorese-Apparat, wo schon 0,2 cm dicke Schichten genug Entnahme-Material liefern, fielen die Versuche genau ebenso aus. Die Wanderung der Albumine und die des Bilirubins sind fest gekoppelt: sowohl ihre der Anode zu gelegene als auch die der Kathode zu gelegene Wanderungsgrenzen fallen zusammen.

Um nun festzustellen, ob die Bilirubinteilchen an sich in dem eiweißfreien Milieu der Ringerlösung wirklich schneller wandern als die Serumeiweißkörper, blieb nach den obigen Darlegungen (S. 333) als einziger Ausweg noch übrig, zu untersuchen, ob sich Serum durch große Zusätze von Bilirubin künstlich *überlasten* läßt. Nur Bilirubinteilchen, welche schneller wandern als die Albumine, würden bei Überlastung des Serums — d. h. wenn also die Bindungsfähigkeit der Serumeiweißkörper überschritten ist — als diffuse Vorzone voranwandern. Nach einigen Vorversuchen, in denen sich deutlich zeigte, daß auch künstlich

zugesetztes Bilirubin intensiv gebunden wird, gelang der Überlastungsversuch bei folgender Versuchsanordnung: *Mittelflüssigkeit*: 10 ccm normales Serum mit einem Zusatz von 85 mg-% Bilirubin (HOMBURG)¹. *Seitenflüssigkeit*: Ringerlösung von gleicher Leitfähigkeit ($1,05 \cdot 10^{-2}$) und gleichem p_H (8,2).

5 ¹⁰	„	geringe Gelbfärbung bis 0,4 cm,	
5 ²⁰	„	„	„ 1,0 cm, scharf begrenzte intensivere Farbzone: 0,05 cm
5 ³⁰	„	„	„ 1,5 cm, „ „ „ „ 0,2 cm
5 ⁴⁰	„	„	„ 2,1 cm, „ „ „ „ 0,4 cm
5 ⁵⁰	„	„	„ 2,6 cm, „ „ „ „ 0,7 cm
6 ⁰⁰	„	„	„ 3,0 cm, „ „ „ „ 0,8 cm

Strom abgestellt.

Capillarentnahmen:

Anodenseite: Farblose Zone dicht oberhalb 3,0 : Sulfosalicylsäure	Ø
3,0—2,5 cm	Ø
2,5—2,0 cm	Ø
2,0—1,5 cm	Ø
1,5—1,0 cm	Ø
1,0—0,5 cm Albumin +, Globulin Ø	++

Bei einem in vitro durch Zusatz von künstlichem Bilirubin erzeugten Bilirubingehalt von 85 mg-% ist die Bindungsfähigkeit dieses Serums für Bilirubin überschritten. Aus dieser weit vorausseilenden eiweißfreien Bilirubinvorzone ist mit Sicherheit zu schließen, daß die Grenze freien Bilirubins unter den vorliegenden Bedingungen an sich schneller wandert als die Albumingrenze (vgl. Abb. 18). Aus dem Fehlen jeder Vorzone auch bei Anwendung hochgradigst ikterischer Sera, selbst bei 4stündiger Wanderungszeit, ist dann wohl mit Sicherheit zu schließen, daß im ikterischen Serum aller Gallenfarbstoff an die Serumeiweißkörper gebunden ist. Das an sich unphysiologische $p_H = 8,2$ mußte gewählt werden, damit evtl. frei diffundierendes Bilirubin auch in der Seitenflüssigkeit in stabiler Lösung bleiben könnte und

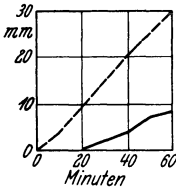


Abb. 18. Kataphoreseversuch: Mit Bilirubin (HOMBURG) überlastetes Serum. Bilirubinzusatz 85 mg-%. --- überschießendes (eiweißfreies) Bilirubin; — Serumweiß gebundenes Bilirubin.

nicht wegen des zu sauren Milieus ausflockte. Kontrollversuche mit Ikterus-Serum bei $p_H = 7,4$ hatten übrigens das gleiche Ergebnis. *Auch im hochgradig ikterischen Serum ist also alles Bilirubin offenbar quantitativ an die Serumeiweißkörper gebunden und zwar, wie die Probenentnahmen weiter zeigten, nur an die Albumine.*

FEIGL und QUERNER sowie ROSENTHAL und HOLZER, ebenso LEPEHNE haben schon seit langem die Vermutung ausgesprochen, daß das die indirekte Diazo- probe gebende Bilirubin an Eiweiß oder Lipide gebunden und das direkt reagierende Bilirubin frei sei. Auch S. M. ROSENTHAL glaubte an eventuelle Bindung des Bilirubins (vor allem des indirekt positiven) an die Serumeiweißkörper; bei der Polydispersität des Bilirubins und der Verwendung von Blasengalle als Ausgangsmaterial erscheinen seine Ultrafiltrationsversuche in diesem Falle nicht absolut beweisend. Im Jahre 1927 haben, wie wir nachträglich sahen, FORRAI und SIVO behauptet, das Bilirubin hafte insgesamt am Serumeiweiß. Sie haben sowohl Bilirubinlösungen in n/100 NaOH, als ikterische Sera, als Normalsera, als auch Bilirubinarn mit dem BECHHOLDSchen Ultrafilterer eiweißdicht ultrafiltriert und fanden Folgendes: Bilirubin in n/100 NaOH gelöst passiert glatt

¹ Der Bilirubinzusatz geschah in der Weise, daß das Bilirubin in 5%iger Na_2CO_3 -Lösung dem Serum zugesetzt und dann eine äquivalente Menge HCl zugefügt wurde.

die Filtermembran, desgleichen Ikterusurin! Künstliche und natürliche Bilirubinsera, — sowohl direkt wie indirekt positive — ergaben farbloses eiweiß-freies Filtrat; der Rückstand im Filter war deutlich mit Bilirubin angereichert. Also offenbar Bilirubin an Serumeiweiß gebunden! Der einzige Einwand, den man machen könnte, ist der, daß das p_H der wässrigen bzw. der Urin-Bilirubinlösungen möglicherweise eine wesentliche Rolle spielte; es spricht vieles dafür, daß die Dispersität des Bilirubins weitgehend vom p_H abhängt. In alkalischer Lösung (n/100 NaOH) könnte z. B. das Bilirubin in freiem Zustande sehr wohl diffusibel sein, bei dem p_H 7,4—8,2 des Serums jedoch an sich schon zu grob dispers dazu werden. Dann wären diese Filtrationsversuche nicht beweisend; denn unter diesen Umständen würde das Bilirubin nicht deswegen vom Ultrafilter zurückgehalten werden, weil es an die Serumeiweißkörper gebunden ist, sondern weil es selbst an sich schon bei dem herrschenden p_H zu grob dispers ist. Dieser Einwand ist gegen unsere Versuchsanordnung mit dem Kataphoreseapparat nicht zu machen, weil bei der Wanderung im elektrischen Feld jede Siebwirkung vermieden wird.

Die interessante Arbeit von FORRAI und SIVO ist merkwürdig wenig im Schrifttum berücksichtigt worden, sie war mir deshalb zunächst auch entgangen. F. K. GASSMANN behauptet in einer vor einigen Wochen erschienenen Arbeit zwar auch eine Bindung von Bilirubin an die Serumeiweißkörper, ohne jedoch eigene Untersuchungen zu diesem Punkte vorbringen zu können oder sich auf die Arbeiten von FORRAI und SIVO oder auf meine Kongreßvorträge zu beziehen.

Auseinandersetzung mit scheinbar widersprechenden, allgemein bekannten Beobachtungen.

Bilirubinurie. Dieser Befund der quantitativen Bindung des Bilirubins an die Albumine erschien zunächst überraschend; denn mehrere alltägliche, scheinbar einfachste Erscheinungen wurden dadurch zu Problemen. Das eine ist die Tatsache der *Bilirubinurie*, welche stattfindet, ohne daß nennenswerte Eiweißmengen mit ausgeschieden werden. Man mußte danach annehmen, daß die *Nieren* die bisher unbekannte Funktion besitzen, Stoffe, die an den Serumeiweißkörpern haften, „abzuhängen“ und eiweißfrei auszuschcheiden — am Ende dieser Arbeit werden wir auf diesen Punkt noch eingehender zu sprechen kommen (S. 365).

Allgemeiner Ikterus. Die zweite alltägliche Erscheinung, die durch obige Befunde zu einer gewissen Merkwürdigkeit wurde, ist der *Ikterus* selbst. Wenn aller Gallenfarbstoff an die Serumeiweißkörper gebunden im Blute kreist, dann ist es zunächst nicht einzusehen, wie die scheinbar diffuse Gelbfärbung beim Ikterus zustande kommt. Da ist es nun sehr interessant, daß F. ROSENTHAL zeigen konnte, daß bei Ikterus gar nicht eine diffuse allgemeine Gelbfärbung der Gewebe besteht, sondern daß nur ganz bestimmte Gewebsarten (besonders das Elastin) sich mit Bilirubin im lebenden Organismus anfärben. *Wässrige Bilirubinlösung* hingegen färbt — im Gegensatz zu diesen Vorgängen im lebenden Organismus — ziemlich wahllos alles Gewebe. Im Körper dagegen werden durch den Eiweißschutz der Serumeiweißkörper offenbar nur Gewebe höchster Affinität angefärbt. Als besonders bemerkenswert wird noch hervorgehoben, daß die *Bilirubin-färbung des Blutes meist alle Gewebsfärbungen an Intensität deutlich übertrifft*. Ähnliche Befunde der sehr ungleichmäßigen Bilirubinverteilung im Gewebe erhob auch GASSMANN. Die Verteilung des Bilirubins beim Ikterus ist also eher eine Bestätigung als eine Anfechtung obiger Anschauung.

Die Frage nach den Ursachen der verschiedenen (direkte und indirekte) Diazoreaktionen in ikterischem Serum ist nur insofern gefördert worden, als es sich bei unseren Untersuchungen gezeigt hat, daß *auch das die direkte* Diazoreaktion nach HIJMANS VAN DEN BERGH gebende Bilirubin offenbar quantitativ an Eiweiß gebunden ist. Der von L. STRAUSS und E. ADLER angeschuldigte Globulinreichtum als Ursache für eine nur indirekte Diazoreaktion im Serum ließ sich widerlegen. Mit Hilfe der obenerwähnten Elektrodialyse nach ETTISCH und EWIG wurden 3 Sera, welche *nur die indirekte* Reaktion nach HIJMANS VAN DEN BERGH gaben, zerlegt. Die isolierte Albuminfraktion enthielt alles Bilirubin, die Globulinfraktion war farblos. *Trotz völliger Abwesenheit von Euglobulinen blieb die Diazoreaktion jedoch nach wie vor nur indirekt positiv.* Das gleiche Ergebnis hatte ich, als ich bilirubinhaltiges Exsudat (direkt 0, indirekt 1,3 mg⁰/₀ Bilirubin) im Kataphoreseapparat wandern ließ. Auch die so isolierte bilirubin-haltige Albuminzone gab nach wie vor nur die indirekte Diazoreaktion. Die entgegengesetzten Ansichten, die in den ausführlichen Arbeiten von ADLER und STRAUSS niedergelegt wurden, können im folgenden ihren Grund haben: 1. untersuchten die Autoren offensichtlich das *mit Ammonsulfat noch halbgesättigte* Albumin auf Diazoreaktion, 2. benutzten sie Duodenalgalle und nicht reines Bilirubin, 3. bewerteten sie auch sehr geringe Verzögerungen der Diazoreaktion. Unerklärlich ist uns eine kurze Mitteilung von E. LESCHKE; er gibt im Gegensatz zu FORRAI und SIVO an, direkt positiv reagierendes Bilirubin sei aus Serum ultrafiltrierbar, indirekt positiv reagierendes jedoch nicht. In der sehr kurzen Darstellung wird nur von der großen Porenweite der Membran gesprochen; es bleibt jedoch unerwähnt, ob das Ultrafiltrat wirklich völlig eiweißfrei war. Das wäre aber für die Beurteilung in diesem Zusammenhang natürlich von grundlegender Wichtigkeit.

Die Dialyseversuche von I. MURAKAMI und R. NISHIDA mit Kollodiummembranen ergaben ebenfalls leichtere Dialysierbarkeit des direkt positiv reagierenden Bilirubins. Während eines langfristigen Dialysevorganges können sich jedoch zweifellos Bilirubinbindungen an die Serumeiweißkörper lösen. Deshalb sind diese Versuche sicherlich weniger beweisend als kurzfristige Ultrafiltrations-, bzw. Kataphoreseversuche.

Diskussion der vorhandenen Literatur.

Besser in Einklang zu bringen sind unsere Befunde mit den Beobachtungen über das Bestehen einer Nierenschwelle für Gallenfarbstoff, die etwa bei 1,4 bis 1,8 mg⁰/₀ (nach G. VON BERGMANN) anzunehmen ist; auf diese Bilirubinkonzentration wird die Niere eben mit „Abhängen“ von den Serumeiweißkörpern reagieren. Ob die Bindung des Bilirubins an die Serumeiweißkörper stets an gleicher Stelle in gleicher Weise und mit gleicher Festigkeit geschieht, ist sehr fraglich. Zu diesem Punkte liefern die Untersuchungen von O. WELTMANN und F. JOST einen interessanten Beitrag. Diese Autoren unterscheiden zwischen „adsorbierbarem“ und „nichtadsorbierbarem“ Bilirubin. Das nicht adsorbierbare Bilirubin wird dadurch abgetrennt, daß es nach Zusatz von 3 ccm 96⁰/₀igen Alkohols zu 1,5 ccm Serum plus „einer Prise“ Ammonsulfat in das Filtrat übergeht. Nach den obigen Untersuchungen wird man nicht mehr von „adsorbierbarem“ Bilirubin schlechthin sprechen, sondern von „nach diesen so erheblichen Eingriffen (Alkohol plus Ammonsulfatzusatz) noch adsorbiert

gebliebenem“ Bilirubin. Es ist gewiß interessant, daß sich in diesem „Adsorptionswert“ große Unterschiede finden; besonders hohe Adsorptionswerte fanden die Autoren bei abklingendem Ikterus. Vielleicht sind die Serumeiweißkörper da so umgestaltet, daß sie das Bilirubin besonders fest binden (vgl. Abb. 12, S. 314).

Interessant ist in dieser Richtung eine kürzlich erschienene Arbeit von UGO DE CASTRO. Er bestimmte in einem Serum die Menge des „adsorbierbaren“ Bilirubins nach WELTMANN und JOST und ließ das gleiche Serum gegen Kochsalzlösung dialysieren. Er fand dabei, daß außerordentlich viel mehr Bilirubin der Dialyse entzogen war, wie man nach der WELTMANN- und JOSTSchen Probe hätte annehmen können. Dabei muß man bedenken, daß die Dialyse von Bilirubins serum gegen Kochsalzlösung betreffs der adsorbierten Bilirubinmenge nur Minimalwerte ergeben kann (wegen eventueller sekundärer Lösung lockerer Bindungen).

Die Unterschiede des direkte und des nur indirekte *Diazoreaktion* gebenden Bilirubins sind jetzt nach meinen obigen Befunden in ihrer Ätiologie ganz besonders unklar, zumal L. HELMEYER spektrophotometrisch nachweisen konnte, daß Veränderungen des Bilirubinmoleküls für den verschiedenen Ausfall der Diazoreaktion nicht verantwortlich gemacht werden können. Vielleicht sind da Versuche von N. SOFUE von Wichtigkeit, aus denen der Autor schließt, daß der Bremseffekt bei der indirekten Diazoreaktion von dem Stroma der zerfallenen Erythrocyten stamme; dies wäre auch mit den Versuchen von LESCHKE gut vereinbar, der nach Blutungen im Liquor häufig nur indirekt positive Diazoreaktion fand.

Interessant ist auch die Beobachtung von K. RECKNAGEL, daß bei Stauungsversuchen am Arm bei Ikterischen der Bilirubingehalt im Serum *mit dem Albumingehalt zusammen ansteigt*, was er auf Grund meiner Arbeiten auf die auch in vivo vorhandene Bilirubinbindungsfähigkeit der Albumine zurückführt.

Gut erklärt ist durch die Eiweißbindung des Bilirubins die schon lange bekannte Tatsache, daß auch bei stärkstem Ikterus kaum je meßbare Mengen von Bilirubin im Liquor cerebrospinalis gefunden werden (H. VON GÜNDELL und I. JACOBI, OBERMEYER und POPPER, NAUNYN; auch UGO DE CASTRO weist auf die Eiweißbindung als Ursache der oft beobachteten Bilirubinfreiheit des Liquors hin.

Ob die BERGMANN-EILBOTTSche Leberfunktionsprüfung durch die Bindung des Bilirubins an die Albumine beeinflusst wird, muß die Erfahrung lehren. Diese Probe beruht bekanntlich darauf, daß bei Patienten ohne Ikterus und ohne Bilirubinurie eine bestimmte Menge Bilirubin intravenös injiziert und der Schwund dieses Farbstoffes aus dem Blute verfolgt wird. W. EILBOTT hat auch selbst die eventuelle Fehlerquelle des Bluteiweißbildes erwogen, indem er daran dachte, daß die — nach seiner Ansicht nur teilweise — Bindung des Bilirubins an Eiweißkörper die Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Blut beeinflussen könne. Er glaubt diesen Einwand dadurch widerlegen zu können, daß er bei Menstruierenden (bei denen Globulinvermehrung besteht) keine Ausscheidungsverlangsamung des injizierten Farbstoffes fand; er bezieht sich dabei auf die obenerwähnten und widerlegten Versuche von ADLER und STRAUSS, welche Bindung des indirekt reagierenden Bilirubins an die Globuline annahmen. Nachdem wir jedoch festgestellt haben, daß direkt *und* indirekt positives Bilirubin an den Albuminen haftet, wäre bei Globulinvermehrung (auf Kosten der Albumine) eher eine beschleunigte als eine verlangsamte Bilirubinausscheidung

als Folge des Serumeiweißfaktors zu erwarten. Dieser Einwand bedarf also erneuter Nachprüfung.

Das Ergebnis unserer Bilirubinuntersuchungen, die an zahlreichen Seren von Icterus catarrhalis, Cholelithiasis, Carcinoma hepatis, Icterus haemolyticus und akuter gelber Leberatrophie angestellt wurden, lautet also: *Zweifellos bestehen Bindungen von Bilirubin an die Albumine des Blutes. Höchstwahrscheinlich ist auch bei hochgradigem Ikterus stets alles Bilirubin an die Albumine gebunden und nichts frei im Blute vorhanden.* Ob evtl. bei starker Veränderung des Bluteiweißbildes (Globulinämie) die Serumeiweißkörper doch einmal auch in vivo mit Bilirubin überlastet werden können, müssen erst noch weitere Versuche zeigen. Interessant ist, daß *das Bilirubin* — genau wie die ebenfalls an Serumeiweiß gebundenen sauren Farbstoffe! — die *Blutbahn zum großen Teile via Leber und Gallenwege verläßt*. Im Darm wird es bekanntlich zu Urobilin reduziert, erneut resorbiert, gelangt dann via Pfortader zur Leber, wird dort wieder zu Bilirubin umgewandelt und schließlich wieder als Hauptbestandteil der Galle ausgeschieden (*entero-hepatischer Kreislauf des Bilirubins*).

Bindung des Cholesterins an die Globuline.

Nach Mitteilungen der Literatur interessiert es dann weiterhin besonders, ob das Lipoid *Cholesterin* Bindungen mit dem Serumeiweiß eingeht. I. BANG glaubte wohl als erster an die Bindung von Teilen des Blutcholesterins an die Globuline. Desgleichen I. INUIYE. Ebenso nahmen auch GARDNER, ADDYMANN und GAINSBOROUGH Bindungen des Cholesterins an die Euglobuline an; sie gründen ihre Ansicht auf Trennungsversuche mit Ammonsulfatfällung, deren geringe Beweiskraft oben dargelegt wurde — und die in diesem Falle (des Cholesterins) auch noch von THEORELL als besonders fragwürdig erwiesen wurden. Aus den gleichen Gründen können auch die in letzter Zeit erschienenen Befunde von B. LUSTIG und R. KATZ an Rinderserum nicht als beweisend für physiologische Bindungen angesehen werden; sie fanden sowohl in den mit Ammonsulfat ausgefällten Globulinfractionen als auch in den Albuminfractionen I—III Cholesterin. Das gleiche gilt für die Arbeit NEKLUDOWs. Methodisch einwandfreier arbeiteten E. K. WOLF und K. FRANKENTHAL, welche durch Elektrodialyse Albumin und Globulin trennten und meistens in der Globulinfraction das Cholesterin fanden; bei Wa.R. positiven Seren beobachteten sie Abweichungen. Von Bedeutung sind vielleicht auch H. EUFINGERS Beobachtungen über Erhöhung des Cholesterinspiegels bei Schwangeren und dementsprechend Vermehrung der Globuline; auch GARDNER, ADDYMANN und GAINSBOROUGH nehmen Zusammenhänge zwischen Cholesterin- und Globulinvermehrung an. TROENSGAARD und KUDAL sprechen das Cholesterin sogar direkt als prothetische Gruppe der Globuline an. Von großer Wichtigkeit sind die Versuche von H. HANDOVSKY und K. LOHMANN und P. BOSSE; sie fanden in Ausschüttelungsversuchen mit Äther (Zusatz der doppelten Menge Äther zum Serum; 4 Stunden lang schütteln), daß 22—25% des Cholesterins an die Globuline gebunden sind. Euglobulinreiche Sera hielten mehr Cholesterin dem Äther gegenüber fest wie albuminreiche. Auch das ausschüttelbare Cholesterin sehen die Autoren als eine sehr lockere Additionsverbindung mit den Albuminen an. THEORELL hat diese Befunde erweitert: Er stellte fest, daß ziemlich genau am isoelektrischen Punkt der Globuline ($p_H = 5,5$) das Cholesterin besonders locker

gebunden ist und daß sich deshalb dann besonders viel Cholesterin mit Äther ausschütteln läßt; das Ausschüttelungsoptimum für Cholesterin und der isoelektrische Punkt der Euglobuline fallen fast zusammen. Aus Pseudoglobulin- und Albuminlösungen ließ sich hingegen auch bei dem p_H des Plasmas alles Cholesterin ausschütteln.

Diese Einzelheiten der Literatur legten den Gedanken nahe, im Kataphoreseversuch die Wanderung des Cholesterins im intakten Serummilieu zu verfolgen.

Gelatine-Überschichtungsversuch. Zuerst wurde ein einfacher Gelatine-Überschichtungsversuch angestellt; das sehr cholesterinreiche milchige Serum eines Falles von Xanthoma tuberosum multiplex mit einem Cholesteringehalt von 800 mg^o/₁₀ wurde über Gelatine geschichtet. Nach 4 Tagen wurde das Serum abgegossen und die herausgelöste Gelatinewalze in 2 mm dicke Scheiben geschnitten (wie auf S. 307 geschildert). *Keinerlei milchige Trübung war in die Gelatine mit eingedrungen.* Alle Scheiben wurden dann durch Kochen mit Lauge verseift und mit der LIEBERMANN-BURCHHARDSchen Probe auf Gesamtcholesterin untersucht. In allen Schichten war die Reaktion negativ. Das Cholesterin war also nicht — wie die grobdispersen sauren Farbstoffe — durch Bindung an die Albumine diffusibel geworden und mit diesen in die Gelatine hineingewandert.

Kataphoreseversuch (Kontrastfärbung: Anfärben des Cholesterins mit kolloidalem Sudanrot, Anfärben der Albumine mit Naphtholgelb). Bei den dann angestellten *Kataphoreseversuchen* wurde die Wanderung der Albumine wie stets durch geringe, quantitativ gebundene Naphtholgelbzusätze gekennzeichnet. Um das Cholesterin von vornherein während des ganzen Versuchsablaufs leicht erkennbar zu machen, wurde das Serumcholesterin mit dem Fettfarbstoff Sudan III in wässriger kolloidaler Lösung gefärbt.

Die *wässrige kolloidale Sudanrotlösung* wurde folgendermaßen zubereitet: Zunächst wurde eine gesättigte Sudanrotlösung in absolutem Alkohol hergestellt. Dann wurden 5 ccm davon langsam (1 Tropfen pro Sekunde!) in 20 ccm siedendes destilliertes Wasser getropft. Aus der so entstandenen kolloidalen Sudanrotlösung wird der Alkohol ausgetrieben, indem man noch 20 ccm Aqua dest. zusetzt und auf dem Wasserbad wieder auf ein Gesamt-Endvolumen von 20 ccm eindampft. Man bekommt dann eine 1—2 Monate lang gut stabile, schutzkolloidfreie kolloidale Sudanrotlösung in Wasser. Das gleichmäßige langsame Eintropfen der alkoholischen Sudanrotlösung in das siedende Wasser ist für die Stabilität der erzielten kolloidalen Lösung von großer Wichtigkeit. Dunkelrote Sudanpräparate erwiesen sich als geeigneter als Pulver von mehr scharlachroter Farbe.

Setzte ich diese Sudanrotlösung nun dem naphtholgelbhaltigen Serum zu, so erzielte ich eine *Kontrastfärbung*, ganz ähnlich wie in einem histologischen Präparat: *Die Albumine sind gelb gefärbt, das vorhandene Serumcholesterin rot; außerdem läßt sich ja am Ende des Kataphoreseversuchs jederzeit durch Capillar-entnahmen und Untersuchungen der so erhaltenen Proben auf Globuline und auf Cholesterin feststellen, an welcher Stelle der wandernden Eiweißsäule die Globulinzone und evtl. die Cholesterinzone anfängt. Die Frage lautet nun also erstens: Markiert das Sudanrot wirklich in zuverlässiger Weise in diesen Versuchen den Weg des Cholesterins (bei nichtlipämischem Serum)? Zweitens: Hält sich bei der Wanderung im elektrischen Feld das rotmarkierte Cholesterin ganz oder teilweise wirklich an den Weg der Globuline?*

Um größere Materialmengen schon bei Entnahmen von 1—2 mm Schichtdicke zu haben, wurde der größere Kataphoreseapparat benutzt, dessen Glasrohre einen Durchmesser von 16 mm besitzen bei einer Stromweglänge (von einer

Agar-Elektrode zur anderen) von 70 cm. Der Spannungsabfall bei diesem Apparat betrug in unseren Serumversuchen nur etwa 0,7 Volt pro Zentimeter; dementsprechend war die durchschnittliche Wanderung der Eiweißsäule sehr viel langsamer (etwa 1 mm in 13 Minuten).

Versuchsprotokoll:

Fragestellung: Wandert das Sudanrot genau zusammen mit den Globulinen im elektrischen Feld?

Mittelflüssigkeit: 45 ccm Serum plus 5 ccm Sudanrot (wässrige kolloidale Lösung) plus 0,25 ccm Naphtholgelb (0,336%).

Seitenflüssigkeit: Ringerlösung von gleicher Leitfähigkeit und gleichem p_H .

Beginn des Stromdurchgangs 10³⁰ Uhr; Spannung 50 Volt.

Spiegel der Mittelflüssigkeit an der Kathode bei 0
an der Anode bei + 1

10 ⁴⁰ Uhr	Beginn der Gelbzone:	1,2	Beginn der Rotzone:	1,1
11 ⁰⁰	„ „ „ „	1,3	„ „ „	1,2
11 ¹⁵	„ „ „ „	1,4	„ „ „	1,3
11 ³⁰	„ „ „ „	1,6	„ „ „	1,4
11 ⁴⁵	„ „ „ „	1,75	„ „ „	1,5
12 ⁰⁰	„ „ „ „	1,85	„ „ „	1,6
12 ¹⁵	„ „ „ „	1,9	„ „ „	1,65
12 ³⁰	„ „ „ „	2,0	„ „ „	1,75
12 ⁴⁵	„ „ „ „	2,15	„ „ „	1,8
13 ⁰⁰	„ „ „ „	2,2	„ „ „	1,9
13 ¹⁵	„ „ „ „	2,35	„ „ „	2,0
13 ³⁰	„ „ „ „	2,45	„ „ „	2,05
13 ⁴⁵	„ „ „ „	2,55	„ „ „	2,1
14 ⁰⁰	„ „ „ „	2,6	„ „ „	2,2
14 ¹⁵	„ „ „ „	2,7	„ „ „	2,25
14 ³⁰	„ „ „ „	2,8	„ „ „	2,27
14 ⁴⁵	„ „ „ „	2,9	„ „ „	2,35
15 ⁰⁰	„ „ „ „	3,0	„ „ „	2,4
16 ³⁰	„ „ „ „	3,6	„ „ „	2,9

Capillarentnahmen:

Entnahme-Tiefen	Eiweiß	Albumin	Naphtholgelb	Globulin	Sudanrot
<i>Anode:</i>					
3,6—3,5 mm	+	+	+	0	0
3,5—3,4 mm	+	+-	+	0	0
3,4—3,3 mm	+	+	+	0	0
3,3—3,2 mm	+	+	+	0	0
3,2—3,1 mm	+	+	+	0	0
3,1—3,0 mm	+	+	+	(+)	(+)
3,0—2,9 mm	+	+	+	+	+
2,9—2,8 mm	+	+	+	+	+
2,8—2,7 mm	+	+	+	+	+
2,7—2,6 mm	+	+	+	+	+
2,6—2,5 mm	+	+	+	+	+
2,5—2,4 mm	+	+	+	+	+
2,4—2,3 mm	+	+	+	++	++
2,3—2,2 mm	+	+	+	++	++
2,2—2,1 mm	+	+	+	++	++
<i>Kathode:</i>					
Farblose Schicht . .	+	0	0	+	0
Rein rote Schicht .	+	0	0	++	++

Die gelbe und die rote wandernde Schicht heben sich gut und scharf voneinander ab. Wärmekonvektionen werden nicht beobachtet.

Ergebnis: Die wandernde Sudanrotgrenze und die wandernde Globulingrenze fallen millimetergenau zusammen.

Ein ähnlicher Versuch mit dem kleineren Kataphorese-Apparat wurde durch Abb. 20 abgebildet. Abb. 19 gibt einen gleichen Versuch in Kurvenform wieder.

Zur Klärung der unter 2 angeführten Frage wurde folgender Versuch angesetzt:

Versuchsprotokoll:

Fragestellung: Fallen die Globulingrenze und die Cholesteringrenze im Kataphoreseversuch bei Analyse von 2 mm dicken Schichten genau zusammen?

Mittelflüssigkeit: 45 ccm Serum plus 5 ccm Ringerlösung plus 0,25 ccm Naphtholgelb (0,336%).

Seitenflüssigkeit: Ringerlösung von gleicher Leitfähigkeit.

Beginn des Stromdurchgangs 10³⁰ Uhr; Spannung 45 Volt
Spiegel der Mittelflüssigkeit an der Anode bei 0,4 cm.
an der Kathode bei — 0,1 cm.

Nach 9stündigem Stromdurchgang sind die vordersten naphtholgelb gefärbten Albumine bei 3,0 angelangt. Wegen des Fehlens von Sudanrot ist die Globulingrenze nicht ohne weiteres festzustellen. Es wird bei verdunkeltem Zimmer ein feines, intensives Strahlenbündel in den anodischen Schenkel des U-Rohres von oben her hineingeschickt. Es zeigt sich, daß etwa von 2,4 cm an abwärts ein deutlicher *Tyndalleffekt* sichtbar wird.

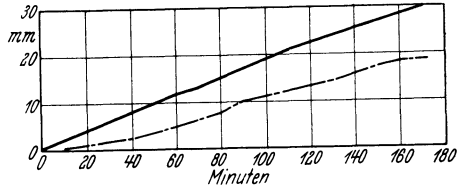


Abb. 19. Kataphoreseversuch. Kleiner Kataphorese-Apparat. — Wanderung der Albumingrenze (durch gebundenes Naphtholgelb markiert); - - - Wanderung der Globulingrenze (durch gebundenes Sudanrot-Cholesterin markiert).

Entnahme-Tiefen	Eiweiß	Albumin	Naphtholgelb	Globulin	Cholesterin
<i>Anode:</i>					
3,0—2,8 cm	+	+	+	Ø	Ø
2,8—2,6 cm	+	+	+	Ø	Ø
2,6—2,4 cm	+	+	+	Ø	Ø
2,4—2,2 cm	+	+	+	(+)	(+)
2,2—2,0 cm	+	+	+	+	+
2,0—1,8 cm	+	+	+	+	+
1,8—1,6 cm	+	+	+	++	++
1,6—1,4 cm	+	+	+	++	++
1,4—1,2 cm	+	+	+	++	++
1,2—1,0 cm	+	+	+	++	++
<i>Kathode:</i>					
Kathodische Grenze der Gelbzone . . .	+	+	+	++	++

Ergebnis: Die Wanderungsgrenze von Globulin und Cholesterin fällt an der Anode auf etwa 2 mm genau zusammen. Auch der Tyndalleffekt beginnt an der Grenze der Globuline.

Die gleichen Versuche wurden mit verschiedenen nicht lipämischen Seren mehrfach wiederholt. Es fand sich stets das gleiche Ergebnis: Sudanrot-Cholesterin wandert streng mit der Grenze der Globuline. An der *Kathode* fallen die Grenzen insofern häufig nicht völlig zusammen, als an dem äußersten Kathodenende der Flüssigkeitssäule häufig eine ungefärbte, sudanrotfreie, aber

auch cholesterinfreie Globulinzone zu finden ist, die scheinbar besonders grob-disperser Natur ist. Diese Kathodenschicht läßt sich an sich mit den bisherigen Apparaten nur wenig genau analysieren, weil sie meist noch in die kathodische Hahnbohrung hineinfällt und deshalb die Beobachtungen betreffs der Entnahmetiefen ungenau sind. — Daß auch kompliziertere Gemische sich durch Kathaphorese trennen lassen, möge Abb. 22 zeigen.

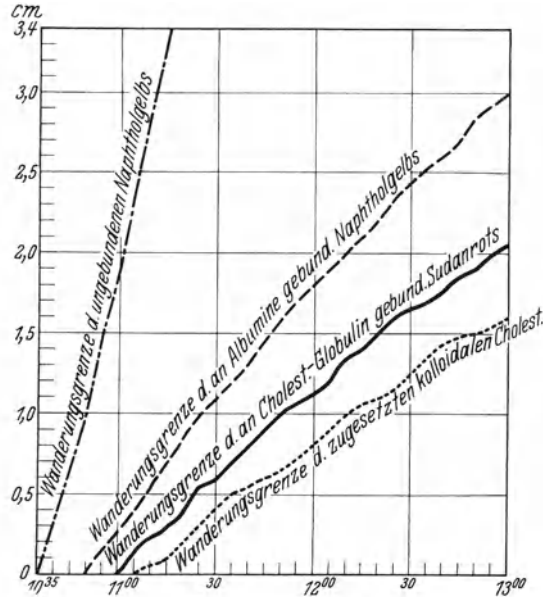


Abb. 22. Kathaphorese eines Serums, dem kolloidale (mit Natrium oleicum geschützte) Cholesterinlösung zugesetzt wurde, und bei dem die Albumine durch Naphtholgelb und die Globuline sowie das freie Cholesterin mit Sudanrot markiert worden sind. $pH = 8,2$.

Bei pathologischen Seren scheinen die Verhältnisse unter Umständen anders zu liegen. Bei einem Serum eines Patienten mit Coma diabeticum, welches stark lipämisch war, wanderte die trübe sudanrote Lipoidzone auch in den Bereich der reinen Albumine hinein. Entweder war dort ein Teil der Lipide, die mit Sudanrot gefärbt waren, frei vorhanden, oder nach Überlastung der Bindungsfähigkeit der Globuline auch von den Albuminen gebunden worden. Welche von

Zu Abb. 10 (Tafel II).

In 1%igem Agar-Gel sind kleine Gruben ausgespart, in welche Lösungen saurer (Naphtholgelb, Brillant-Kongo R) und basischer (Kristallviolett, Methylenblau, Nachtblau) Farbstoffe verschiedenster Dispersität eingeführt sind. Die obere Grubenreihe enthält die Farbstoffe in wässriger Lösung, die untere Grubenreihe die gleichen Farbstoff-Endkonzentrationen in Serum gelöst. Schickt man einen elektrischen Strom von + nach - hindurch, dann entstehen in der Reihe der wässrigen Farbstofflösungen ganz verschiedene Wanderungsfiguren (sowohl nach Richtung wie nach Ausdehnung); in der unteren (Serum-)Farbstoffreihe sind die Farbwanderungen untereinander fast genau gleich. (Text S. 310/311.)

Zu Abb. 20 (Tafel II).

Kataphoreseversuch bei $pH = 8,2$ ——. *Mittelflüssigkeit*: Serum plus Sudanrot (wässrige kolloidale Lösung) plus Naphtholgelb („überlastet“). *Seitenflüssigkeit*: Ringerlösung von gleicher Leitfähigkeit und gleichem pH . (Text S. 344.)
Gesamtapparatur vgl. Abb. 15 u. 16, S. 328 u. 329.

Zu Abb. 21 (Tafel II).

Gleicher Versuch wie Abb. 20, nur daß $pH = 5,0$ gemacht wurde (im Serum durch Zusatz von HCl; in der Seitenflüssigkeit durch Zusatz von Citrat-Pufferlösung.) (Text S. 347.)
Gesamtapparatur vgl. Abb. 15 u. 16, S. 328 u. 329.

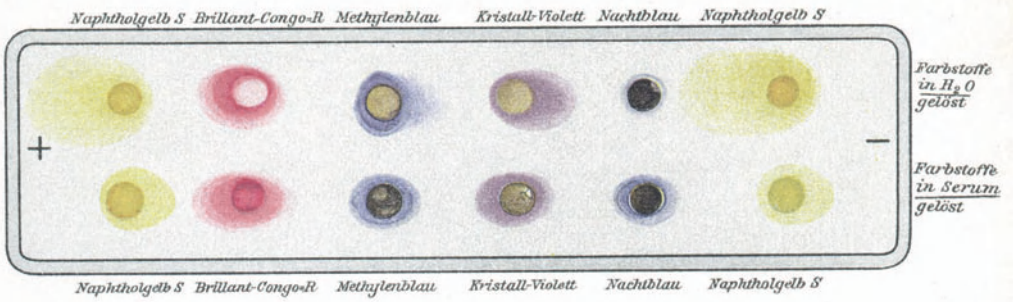
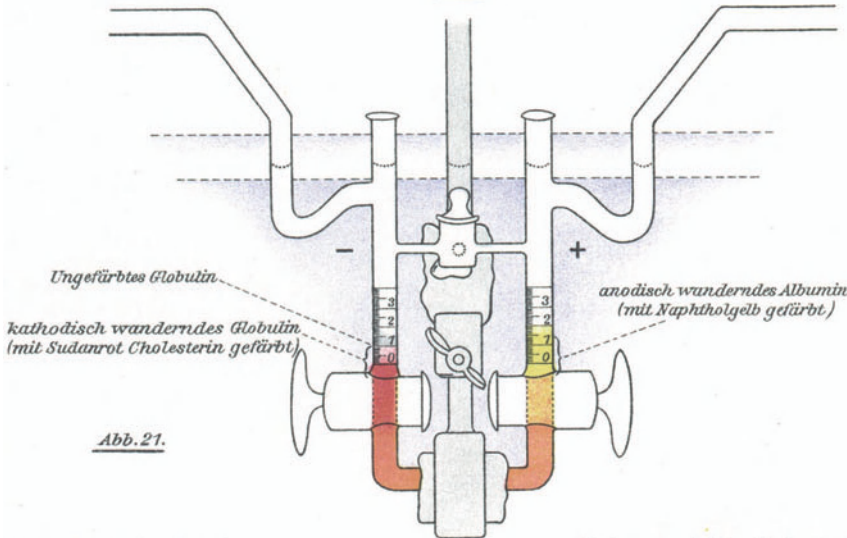
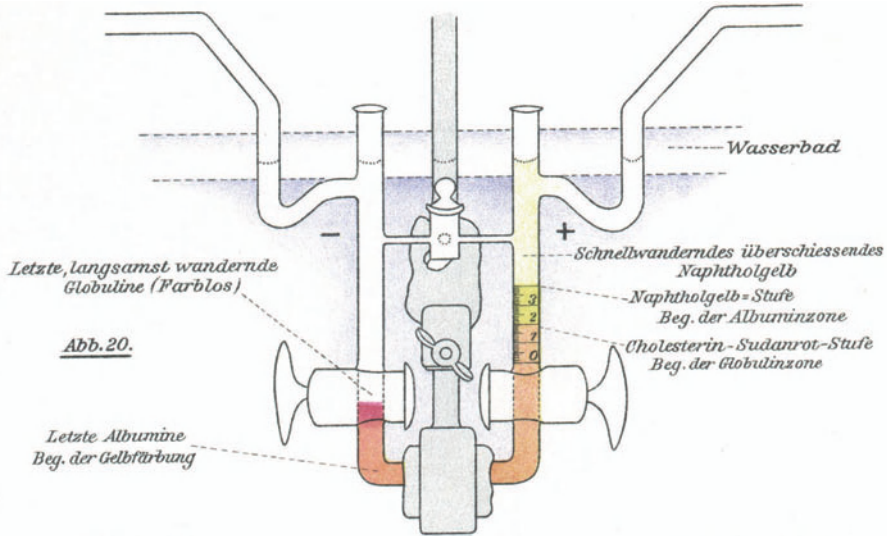


Abb. 10.



beiden Möglichkeiten bei derartig hochgradig lipämischen Serum vorliegt, ist mit der bisherigen Methodik nicht zu entscheiden. Die Untersuchungen hierüber müssen noch fortgesetzt werden. Immerhin zeigt gerade dieser Versuch mit dem lipämischen Serum, wie sicher das Sudanrot den Weg der Lipoiden (und evtl. des Fettes) markiert — auch wenn diese nicht an Globulin gebunden sind.

Das besonders cholesterinhaltige Serum einer *Schwangerschaftsnephrose* (Cholesteringehalt 420 mg-%) zeigte nach dreistündiger Wanderung völliges Zusammenfallen der Globulingrenze mit der Cholesteringrenze.

Schließlich wurde als Experimentum crucis noch folgender Versuch angesetzt:

Die Albumine haben, wie wir oben hörten, den isoelektrischen Punkt bei einem p_H von 4,7; die Globuline bei einem p_H von 5,2—5,5. Gebe ich einem Serum also ein p_H von 5,0, dann müssen, da die Serumeiweißkörper Ampholyte sind, die Globuline zur Kathode, die Albumine zur Anode wandern. Wenn unsere Vorstellungen betreffs der Globulin- und Albuminbindungen richtig sind, dann müßte also ein Serum, dem ich das $p_H = 5,0$ gab, und dem ich Naphtholgelb und Sudanrot zusetzte, im Kataphoreseversuch folgende Erscheinung zeigen: *Nach der Kathode müßte zusammen mit den Globulinen und dem Cholesterin der rote Farbstoff wandern, zur Anode einzig und allein die gelbgefärbten Albumine.* Am Ende des Versuchs würde also oberhalb der beiden Hähne kathodisch eine rein rote Flüssigkeit und anodisch eine rein gelbe Flüssigkeit stehen müssen. Wegen der unmittelbaren Nähe des isoelektrischen Punktes ist die Ladung der Teilchen sehr gering und daher auch ihre Wanderung sehr langsam; trotzdem war der Ausgang des Versuches durchaus der erwartete (vgl. Abb. 21, Tafel II): Das rot gefärbte Cholesterin wandert mit den Globulinen — rein rot — zur Kathode, die gelbgefärbten Albumine — rein gelb — zur Anode. Durch Capillarentnahmen kann man sich davon überzeugen, daß im Bereich der gelben anodischen Flüssigkeit wirklich nur Albumine, im Bereiche des Sudanrots an der Kathode nur Globuline und Cholesterin zu finden sind. Auf der Kathodenseite findet sich, genau wie bei den Versuchen mit $p_H = 8,2$, als oberste Schicht eine farblose Globulinschicht, die in diesem Falle (bei $p_H = 5,0$) etwas weißlich getrübt ist. Abb. 20, Tafel II gibt den gleichen Versuch mit dem gleichen Serum bei $p_H = 8,2$ wieder.

Es wäre selbstverständlich durchaus verfrüht, aus diesen wenigen Einzelfällen (saure Farbstoffe, Bilirubin, Cholesterin) folgern zu wollen, daß die Lipoidstoffe allgemein von den Globulinen und die mehr wasserlöslichen Stoffe von den Albuminen gebunden werden. Immerhin werden die obigen Befunde dazu anregen, nach diesen beiden Richtungen weiter zu suchen.

Interessant ist es gewiß, daß auch das Cholesterin in der Hauptsache *in der Leber von den Serumeiweißkörpern „abgehängt“* und mit der Galle eiweißfrei ausgeschieden wird (genau, wie wir es oben bei den sauren Farbstoffen und Bilirubin — also bei Stoffen, die an die Albumine gebunden sind — sahen).

Als experimentell gesichert kann nach diesen Versuchen betreffs des Serumcholesterins nur folgendes gelten: Erstens: *Die Albumine binden normalerweise kein oder fast kein Cholesterin.* Zweitens: *Die Globuline binden Cholesterin.* Ob alles Cholesterin oder nur ein Teil gebunden wird und ein anderer Teil frei im Serum vorhanden ist, läßt sich an Hand der vorliegenden Versuche noch nicht entscheiden. Falls das freie Cholesterin *langsamer* wandert wie die Globuline, würde es dem Nachweis wahrscheinlich entgehen; denn an der Kathodenseite, wo es als „Schwanz“ in die letzte Globulinzone hineinragen würde, rücken die

verschiedenen Wanderungszonen viel näher zusammen (vgl. auch KRUYT). Kleinere Gangunterschiede werden uns, wie schon oben hervorgehoben, an der Kathode leicht entgehen können.

Kurz sei hier noch auf die oben (S. 292) erwähnten Befunde von KLOPSTOCK eingegangen. Die Behauptung von KLOPSTOCK, daß der das Albuminteilchen färbende Farbstoff (in unserem Falle also das Naphtholgelb) stets den die Globuline färbenden Farbstoff (in unserem Falle also das Sudanrot) überdecke, konnten wir nicht bestätigen. KLOPSTOCK hatte ja auf Grund dieser Befunde Schlüsse auf das Bestehen einer bestimmten Struktur der Serumeiweißkörper gezogen — in unseren Versuchen war der Farbton des mit Sudanrot-Naphtholgelb gefärbten Serums im Gegenteil wesentlich stärker rot als gelb und wich kaum im Farbton ab von einer *wässerigen* Lösung mit gleichen Farbzusätzen.

Gehen nach Mitteilungen der Literatur auch sonst noch biologisch wichtige Substanzen Bindungen mit den Serumeiweißkörpern ein?

Nach diesen Untersuchungen und Beobachtungen, die systematisch fortgesetzt werden sollen, drängt sich wiederum die Frage auf: *Welche anderen Substanzen im Organismus benutzen ebenso wie Cholesterin, saure Farbstoffe und wie Bilirubin die Serumeiweißkörper als Vehikel?* Finden sich in der Literatur auch sonst noch Hinweise dafür, daß wichtige Substanzen des lebenden Organismus oder Pharmaka Bindungen mit den Serumeiweißkörpern eingehen? Auf die Notwendigkeit strengster Kritik an den dabei angewandten Methoden ist oben bereits mehrfach hingewiesen worden. Außerdem ist zu betonen, daß eine Bindung von Substanzen an die Serumeiweißkörper zunächst nur die *Vorbedingung* einer Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper darstellt. Die tatsächlich vorhandene Vehikelfunktion muß dann noch durch andere Beobachtungen (Ausscheidungsstätten, Ausscheidungsmechanismen) wahrscheinlich gemacht werden.

Calcium. Vom *Calcium* wissen wir, daß es zu einem erheblichen Prozentsatz in nichtdialysabler Form im Serum vorhanden ist. Nach P. RONA und D. TAKAHASHI, die mit Kompensationsdialyse an Seren vom Schwein, Pferd und Rind arbeiteten, ist 25—35% des Calciums nicht diffusibel, ebenso nach P. RONA, F. HAUROWITZ und H. PETOW (Kompensations-Schnelldialyse). Auf Grund von Ultrafiltrationsversuchen mit Ochsen Serum nimmt A. R. CUSHNY Bindung von etwa 30% des Calciums an Eiweiß an. Er glaubt, daß das Darmepithel imstande ist, die Calcium-Kolloidbindungen zu spalten und so die Ausscheidung in den Darm zu ermöglichen. NEUHAUSEN und MARSHALL fanden mit der Calcium-Amalgam-Elektrode 2 mg% Calcium ionisiert im Serum. Da die Calcium-elektrode im Serum zu hohe Werte gibt (Bildung von anderen Alkali-Amalgamen), so hat dieser Wert insofern nur die Bedeutung eines Maximalwertes; andererseits entgehen alle Calcium-Komplexsalze, auch wenn sie nicht an Eiweiß gebunden sind, bei dieser elektrometrischen Methode dem Nachweis. J. CSAPO und I. FAUBL fällten die einzelnen Eiweißfraktionen aus und fanden dann in 100 g Fibrin: 11,5 mg Calcium, in 100 g Globulin-Niederschlag: 37,78 mg Calcium und in 100 g Albumin-Niederschlag 77,8 mg Calcium. Die sehr starke Strukturänderung der Serumeiweißkörper (Ausfällung) läßt nach unseren obigen

Betrachtungen aus diesen Versuchen keine sicheren Schlüsse zu. Nach A. NITSCHKE sind nur etwa 16% des Serumkalks an das Eiweiß locker gebunden (Kompensationsdialyse); seine Ergebnisse und Berechnungen werden jedoch von KLINKE scharf kritisiert (fälschliche Annahme der völligen Ionisation des Serumcalciums). CAMERON und MOORHOUSE fassen den Liquor cerebrospinalis als einwandfreies, unverändertes physiologisches Dialysat des Serums auf und schließen daraus, daß 40% des Serumcalciums an Eiweiß gebunden sind. Nach unserer obigen Stellungnahme zum Liquorproblem können wir dieses Argument nicht anerkennen. A. AUGSBERGER, der die experimentell gewonnenen Zahlenwerte mehrerer Autoren unter Anwendung seiner Formel für den „nicht lösenden Raum“ durchrechnete, nimmt für 30—60% des Calciums im Serum kolloidale Form an. K. KLINKE glaubt, daß Calcium in drei verschiedenen Zuständen im Serum vorhanden ist: Erstens als ionisiertes Calcium (etwa 2 mg%), zweitens als komplex oder molekular vorhandenes ultrafiltrierbares Calciumsalz, das in Lösung bleibt (4—5 mg%) und von bestimmten positiv geladenen Adsorbentien (BaSO_4 , $\text{Al}(\text{OH})_3$) besonders gut adsorbiert wird, also offenbar *negativ* geladen ist; drittens als einen an Eiweiß locker adsorbierten Anteil dieser komplexen Verbindung (4—5 mg%). Bei *Tetanie* ist erstens die Menge des komplexen, an Eiweiß adsorbierten Calciums vermehrt und zweitens die Menge des freien, ionisierten Calciums und des nicht an Eiweiß gebundenen komplexen Anteils vermindert. Bei *Nephrosen* dagegen scheint das ionisierte und das an Eiweiß gebundene Calcium herabgesetzt zu sein. Erwähnt sei hier noch ein Fall von kindlicher Nephrose, den K. KLINKE beschrieben hat. Trotz eines Gesamt-Calcium-Phosphorgehalts wie bei Tetanie bekam das Kind zunächst niemals tetanische Anfälle; ein interkurrentes Erysipel hatte starke Diurese zur Folge, und wenige Stunden danach kam der erste Tetanieanfall zum Ausbruch. Der Gedanke liegt nahe, daß hier die gleiche Änderung der Serumeiweißkörper, die bei der Nephrose plötzlich zu solch starker Diurese führte, auch die Bindungsverhältnisse des Calciums an die Serumeiweißkörper so änderte, daß plötzlich Calcium-Ionenmangel im Blute und dadurch der tetanische Anfall auftrat. KLINKE selbst denkt in erster Linie an eine aus unbekanntem Ursachen vermehrte Calciumavidität der Gewebe, die nicht befriedigt werden konnte und dadurch zum Calcium-Ionenmangel führte.

Calcium wird zum Teil (etwa $\frac{2}{3}$) *durch die Galle in den Darm ausgeschieden*; es ist dort fast völlig ultrafiltrierbar; auch das *Calcium der Galle* ist besonders gut ausschüttelbar mit den oben genannten positiv geladenen Adsorbentien. *Es handelt sich also offenbar* mindestens zum Teil um die *gleiche Komplexverbindung des Calciums*, die wir nach KLINKE im Serum *als zum Teil an die Serumeiweißkörper gebunden anzunehmen haben*.

Zusammenfassend wird man, besonders auf Grund der Ultrafiltrationsversuche, sagen müssen, daß ein Teil des Blutcalciums zweifellos an die Serumeiweißkörper gebunden ist; wahrscheinlich wird ein Komplexsalz, bei dem Calcium im Anion ist, an Serumeiweißkörper gebunden — und möglicherweise auch in dieser Form durch die Galle ausgeschieden.

Kalium. Das *Kalium* scheint nach allem, was wir wissen, im Serum in quantitativ diffusibler Form vorhanden zu sein (P. RONA, F. HAUROWITZ und H. PETOW nach Versuchen mit Kompensations-Schnelldialyse; desgleichen

M. RICHTER-QUITTNER nach Ultrafiltrationsversuchen, ebenso CUSHNY. Auch A. AUGSBERGER konnte in seinen oben geschilderten Berechnungen keine sichere Bindung des Kaliums an Serumeiweiß herausrechnen, wenigstens nicht bei neutralem oder schwach alkalischem Milieu.

Natrium. Widersprechend sind die Angaben über das *Natrium* im Serum. Auf Grund von Versuchen mit Kompensationsdialyse glauben einige Autoren, daß etwa 10% des vorhandenen Natriums an die Serumeiweißkörper gebunden und nicht frei diffusibel seien. RONA und P. GYÖRGY nehmen nach Versuchen an Ultrafiltraten, deren titrierbare Alkaleszenz sie nach und vor CO₂-Sättigung des Serums bestimmten, etwa 10—15% des Natriums als an Eiweiß gebunden an. Demgegenüber fanden NEUHAUSEN und MARSHALL und ebenso L. MICHAELIS und S. KAWAI in Versuchen mit der Natrium-Amalgam-Elektrode, daß alles Natrium ionisiert sein muß; die Na-Ionen hatten im Serum die gleiche Aktivität wie in einer NaCl-Lösung gleicher Konzentration.

A. BERNHARD und J. J. BEAVER konnten mit Hilfe der Elektrodialyse ebenfalls keine Bindung des Natriums nachweisen. A. AUGSBERGER kommt auf Grund ähnlicher Berechnungen wie beim Calcium und Kalium zu dem Schluß, daß etwa 10% des Natriums in kolloidem Zustand vorhanden seien. Die wichtigen Arbeiten von MICHAELIS und KAWA und von B. S. NEUHAUSEN sind dabei jedoch noch nicht verwertet.

Magnesium. Vom *Magnesium* nimmt man an, daß ein Teil an die Serumeiweißkörper gebunden und daher nicht diffusibel ist. Bei den an sich sehr geringen Magnesiummengen im Blut (2 mg-%) sind die Untersuchungen auf gebundenes Magnesium im Serum besonders schwierig. Nach A. AUGSBERGERS Berechnungen sind etwa 20—30% des Magnesiums in kolloidaler Form vorhanden (Methodik: Ultrafiltration); nach A. BERNHARD und J. BEAVER etwa 58% (Elektrodialyse). Um so bemerkenswerter und für das Blut-Liquor-Problem wichtiger ist der Befund von STARY, KRAHL und WINTERITZ betreffs der besonders hohen Magnesiumwerte im Liquor (vgl. S. 323).

Eisen. *Eisen* kommt im Serum in der Form des sog. „leicht abspaltbaren“ Eisens vor, das offenbar nicht direkt von Hämoglobin abstammt; es ist durch Zusatz von etwa n/10 Säure abspaltbar und wird dann mit dem BECHHOLDSCHEN Ultrafilter filtrierbar (G. BARKAN). Bei den verschiedenen Tieren schwankten die Mengen dieses „leicht abspaltbaren“ Eisens, welches der Autor zum Komplex des „Transporteisens“ rechnet, zwischen 17 und 18 mg pro Liter Blut. Auch im Serum findet es sich. Mit einer ganz anderen Methode erhoben O. WARBURG und H. A. KREBS analoge Befunde. Sie wiesen mit der Cysteinmethode im Serum pro 1 ccm $0,7 \cdot 10^{-3}$ mg locker gebundenes Eisen nach.

Die letzteren Autoren fanden auch mit gleicher Methode $1,7 \cdot 10^{-3}$ mg locker gebundenes *Kupfer* in 1 ccm Serum.

Chlor. Betreffs des *Chlors* stimmen, soweit ich die Literatur überblicken kann, wohl alle Autoren darin überein, daß es sich völlig frei im Serum befindet. Dies geht sowohl aus den Ultrafiltrationsversuchen von CUSHNY, wie aus den Kompensations-Dialyse-Versuchen von RONA und seinen Mitarbeitern hervor, ebenso aus den Ultrafiltrationsversuchen von RUSZNYAK und aus den Elektrodialyseversuchen von A. BERNHARD und J. BEAVER.

Interessant ist es, daß gerade dieses exquisit „ungebundene“ Chlorion am besten dem Donnanprinzip an der Blut-Liquor-Schranke sich einordnet; wie wir oben erwähnten, findet sich Chlor — ganz wie das Donnanprinzip es verlangen würde — im eiweißfreien Liquor reichlicher wie in dem mit anodischem, nicht diffusiblem Eiweiß belasteten Serum.

Phosphate. Über die Bindung von *Phosphaten* an die Serumeiweißkörper ist nicht viel bekannt. A. BERNHARD und J. J. BEAVER glauben nach ihren Elektrodialyseversuchen, daß auch die Phosphate nur zum Teil ionisiert, zum Teil in komplexer Verbindung vorhanden sind. Das gleiche nimmt K. KLINKE für ein komplexes Calcium-Phosphatsalz an. Ein Teil der komplexen Calcium-Phosphat-Verbindungen ist an Serumeiweiß gebunden. H. KLEINMANN dagegen stellte Versuche mit Kompensationsdialyse an und fand, daß das Phosphat-Ion völlig diffusibel ist und nicht als kolloidales Calciumphosphat im Serum vorhanden sein kann; er konnte im Gegenteil nachweisen, daß ein Gleichgewichtszustand zwischen Innen- und Außenflüssigkeit sich einstellte, wenn die Außenflüssigkeit etwa 7—9% phosphatreicher war wie das Serum; er führt diesen letzten Befund auf den „nicht lösenden Eiweißraum“ zurück. KLEINMANN hält gegenüber KLINKE an der Vorstellung fest, daß das Calciumphosphat im Serum als stark übersättigte Lösung vorliegt (vgl. auch R. MOND und H. NETTER, die schon 1926 auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen zur gleichen Annahme gekommen waren).

Harnsäure. Über den Zustand der *Harnsäure* im Serum gehen die Ansichten noch sehr auseinander. H. SCHADE entdeckte Gallertformen von Uraten und schloß daraus auf ein kolloidales Vorkommen der Urate im lebenden Organismus. H. FREUNDLICH und L. FARMER LOEB stellten auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen fest, daß im harnsauren Natrium sich ein Teil wie ein negativ geladener Kolloidelektrolyt verhält. Nach ihrer Ansicht finden sich in Natrium-Urat-Lösungen nebeneinander: 1. Natrium-Ionen, 2. Urat-Ionen, 3. undissoziiertes, nicht kolloidales Natrium-Urat, 4. neutrales Urat-Kolloid; in schwächeren Lösungen tritt der kolloide Anteil mehr zurück wie in konzentrierteren Lösungen; die Autoren nehmen einen Gleichgewichtszustand zwischen den einzelnen Bestandteilen an. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt A. JUNG an Hand von Untersuchungen über die Beeinflussung der Harnsäurelöslichkeit durch Puffergemische. Es wurden da Erscheinungen beobachtet, die sehr an das Vorhandensein eines isoelektrischen Punktes erinnerten. L. LICHTWITZ spricht diesen Beobachtungen jedoch jede biologische Bedeutung ab, da mit absolut unphysiologischen Natrium-Urat-Konzentrationen gearbeitet wurde. Von einer Übersättigung könne keineswegs unterhalb 8 mg.-% Urat-Konzentration die Rede sein, und diese Werte kämen praktisch nur sehr selten vor. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang besonders die Beobachtung von FOLIN, der bei Enten nach Unterbindung des Ureters bis 400 mg.-% Harnsäure in gelöster Form fand. Die Frage, ob ein Teil der Harnsäure an Serumeiweißkörper gebunden ist, ist von großem Interesse. Wir hörten, daß *Mononatrium-Urat* als *anodischer Kolloid-Elektrolyt* vorkommt, also in einer physikalisch-chemischen Form, die viel Ähnlichkeit mit der unserer oben angewandten künstlichen Farbstoffe (z. B. Kongorot) hat; da wäre es an sich plausibel, daß auch die Harnsäure von den Serumeiweißkörpern gebunden werden könnte. Andererseits spricht gegen eine besonders überragende adsorptive Wirkung der Serumeiweißkörper auf Harnsäure der Umstand, daß GUDZENT und KEESER und ebenso (mit der

Canthariden-Blasen-Methode) G. SCHERK im Gewebssaft *mehr* Harnsäure wie im Blute fanden. C. L. GULLAUMIN behauptet, daß ein Teil der Harnsäure gebunden sei und dadurch der Silberfällung (nach FOLIN) entgehe; der größte Teil der gebundenen Harnsäure sei an die Erythrocyten gebunden. Das Plasma enthält fast nur freie Harnsäure (22—98 mg pro Liter freie, 0—14 mg gebundene Harnsäure); die Blutkörperchen dagegen sollen hauptsächlich gebundene Harnsäure enthalten (86—301 mg pro Liter gebundene, 11—61 mg freie Harnsäure). Andererseits nimmt TH. BRUGSCH keine gebundene Harnsäure im Blute an. Experimentell konnten mit Hilfe der Kompensationsdialyse H. CHABANNIER, LEBERT und LOBO-ONELL weder in den Seren von normalen, noch von Gichtikern oder von Urämie Patienten gebundene Harnsäure nachweisen. Auch F. GUDZENT lehnt die Existenz von gebundener Harnsäure ab auf Grund von Versuchen mit Dialyse und mit Kompensationsdialyse; er findet in den Organgeweben (von Leber, Niere, Gehirn und Milz) höhere Harnsäurewerte wie im Blute. — Also genau umgekehrt wie wir es oben bei dem an das Serum-Albumin gebundenen Bilirubin sahen.

Jod. Das *Jod*, welches ja nach den Untersuchungen von E. GLEY und P. BOURCET und von W. H. VEIL ein regelmäßiger Bestandteil des Blutes ist, ist nur in sehr geringen Mengen vorhanden (13 γ % im Sommer; 8,3 γ % im Winter nach W. H. VEIL). Bei diesen minimalen Spuren stößt die Untersuchung auf evtl. partielle Bindungen an Bluteiweißkörper natürlich auf besonders große Schwierigkeiten. Nach TH. VON FELLEBERG ist ein Teil des im Blute kreisenden Jods organisch (etwa 65%), ein anderer Teil (etwa 35%) anorganisch gebunden. R. ZEYNEK konnte zeigen, daß Jod sich im Reagensglas an Tyrosin binden läßt. Das Inkret der Schilddrüse, das Thyroxin, ist ein naher Verwandter dieser Verbindung. Jodverbindungen mit den Serumeiweißkörpern sind jedoch meines Wissens bisher mit einwandfreier Methodik noch nicht nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht. Jodsalze gehen trotz ihrer an sich sehr guten Diffusibilität erst bei sehr großen Konzentrationen vom Blute in den Liquor cerebrospinalis über (R. BIELING und R. WEICHBRODT). B. LUSTIG und G. BOSTIBER fügten zu Seren in vitro Jodkali und fällten dann mit Ammonsulfat die Pseudo-, Euglobulin- und Albuminfraktion. In den gewaschenen Eiweißniederschlägen fanden sie dann wechselnde Mengen von „an Eiweiß gebundenem“ Jod. Am meisten wurde das Jod vom Serum des Luetikers, am wenigsten vom Serum des Basedow-Patienten gebunden. Sie weisen auf die Koinzidenz von Jodverbindung im Serum und klinischer Jodverträglichkeit hin; sie sprechen von einem „Lokalisations-Depot“ des Jods. Untersucht wurden von ihnen 5 Normalfälle, 5 Lues-Sera, 3 Basedow-Sera. An größerem Material und mit einer weniger strukturzerstörenden Methodik müßten diese interessanten Befunde unbedingt nachgeprüft werden.

Rhodan. Von dem Rhodan-Ion wissen wir besonders seit den Arbeiten von H. SCHREIBER, daß es offenbar ein ständiger Bestandteil des Serums ist; nach Eiweißfällung mit Trichloressigsäure fand er im Filtrat 0,025—0,04 mg-% davon (bei Rauchern höhere Werte). Nach R. BLUM findet sich im Liquor etwa ebensoviel Rhodan wie im Serum (Methodik nach H. SCHREIBER); niemals war der Liquor reicher an Rhodan wie das Serum. Die Serumwerte sind Minimalwerte, da es nicht ausgeschlossen ist, daß beim Enteiweißen adsorbiertes Rhodan

mit dem Eiweiß niedergeschlagen wird. Nach einem kurzen Vortrags-Referat hat E. FREUND (Wien) beobachtet, daß das Rhodan — im Gegensatz zu Jod — hauptsächlich in der Pseudoglobulinfraktion zu finden ist. FREUND scheint daraus auf eine Bindung des Rhodans an Serumeiweiß zu schließen. Ähnliche Befunde erhoben B. LUSTIG und D. BOTSTIBER. Wenn sich diese Beobachtungen mit einwandfreier Technik bestätigen sollten, so wären sie besonders interessant im Hinblick auf die WESTPHALSchen Mitteilungen, daß auch kleine Rhodangaben zu starker Zunahme der Globulinfraktion auf Kosten der Albuminfraktion führen, angeblich evtl. bis zu völligem Schwund der Albumine.

Gallensaure Salze. *Gallensaure Salze* scheinen nach einigen Autoren ebenfalls Bindungen mit den Serumeiweißkörpern eingehen zu können. Nach den oben (S. 306) geschilderten Versuchen von S. ROSENTHAL (Ultrafiltration) und meinen eigenen Experimenten (Diffusion in Gelatine), wo Zusatz von gallensauren Salzen das Farbstoffbindungsvermögen der Sera deutlich herabsetzte, würde dies nicht überraschen. H. WIELAND beobachtete, daß die Giftwirkung der Desoxycholsäure auf das Froschherz durch Serumzusatz deutlich herabgesetzt wurde; das durch Natrium desoxycholicum geschädigte Froschherz erholte sich viel schneller, wenn nachträglich mit *Serum*, anstatt mit *Ringerlösung* durchströmt wurde. In gleicher Weise wurde die Desoxycholat-Hämolyse durch Serumzusatz erheblich gehemmt. P. LECOMTE DU NOUY gibt an, daß 1 ccm Pferdeserum etwa 0,1 mg gallensaurer Salze (HOFFMANN LA ROCHE) bindet. Die Untersuchungen wurden so angestellt, daß geprüft wurde, wieviel von den an sich enorm oberflächen-aktiven gallensauren Salzen zum Serum zugesetzt werden konnte, ohne daß eine Änderung der Oberflächenaktivität auftrat; diese Menge gilt als quantitativ an die Eiweißmoleküle gebunden. Diesen Schutzmechanismus, welcher die *Oberflächenspannung des Plasmas* innerhalb bestimmter Grenzen konstant erhält, nennt P. LECOMTE DU NOUY „phénomène antagoniste“. *Danach scheinen die Serumeiweißkörper auch dazu beizutragen, daß die biologisch so wichtige Oberflächenaktivität des Blutes eine gewisse Konstanz wahr.*

Seifen. Von zahlreichen Autoren wird auch eine Bindung von *Seifen* an die Serumeiweißkörper vermutet. L. LIEBERMANN und H. NOGUCHI suchten das Ausbleiben der Seifenhämolyse im Blut mit der Bindung der Seifen an die Serumeiweißkörper zu erklären. H. SACHS und ALTMANN, C. LANDSTEINER und H. EHRLICH vertraten gleiche Ansichten. Nach Elektrodialyseversuchen von J. MATSUMURA scheinen die Seifen sowohl mit Albuminen, Pseudoglobulinen und Euglobulinen Bindungen einzugehen. Inaktiviertes Serum gibt mit Seifen keine Koagulation mehr.

Urobilinogen. Das regelmäßige Auftreten des *Urobilinogens* im Urin bei normalen Schwangeren führt H. EUFINGER nicht auf übermäßige Bildung dieses Bilirubinderivates oder ungenügenden Abbau und Umbau in der Leber, sondern auf mangelhafte Fixierung an die veränderten Bluteiweißkörper zurück; experimentelle Ergebnisse liegen zur Zeit darüber noch nicht vor; es handelt sich also nur um eine interessante Hypothese, die jedoch noch experimenteller Begründung bedarf.

Zucker. Über die Fähigkeit des Serumeiweiß, *Zucker* zu binden, gibt es eine sehr große Anzahl von Arbeiten (vgl. die Monographie von A. GREVENSTUK). Im Serum kann man zwei reduzierende Substanzen unterscheiden: die eine

Substanz reduziert ohne besondere Vorbereitungen und ist das, was wir schlecht-hin als Blutzucker bezeichnen. Außerdem finden wir im Blut aber auch noch eine zweite reduzierende Substanz, die erst durch Hydrolyse frei gemacht wird und von der keineswegs erwiesen ist, daß es sich um einfachen Traubenzucker handelt. Man hat dieser erst durch Hydrolyse nachweisbaren Substanz verschiedene möglichst wenig präjudizierende Namen gegeben wie „hydrolysierbare Substanz“ nach A. GREVENSTUK u. a. m. Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß eine Bindung von zuckerartigen Substanzen an Serumeiweißkörper dabei eine Rolle spielt; F. W. PAVY hat wohl als erster dies vermutet. BIERRY hat den konkreteren Namen „Sucre protéidique“ geprägt. Die Albuminfraktion soll nur relativ wenig hydrolytisch abspaltbaren Zucker enthalten (KRAKOW, LANGSTEIN); andere fanden in der Albuminfraktion gar keine hydrolysierbare Substanz (MÖRNER, EICHHOLZ, ABDERHALDEN, BUFANO). Neuerdings ist von FRAENKEL und JELLINEK eine an Eialbumin gebundene und durch Hydrolyse abspaltbare *Mannose* nachgewiesen worden; von DISCHE ist im Plasmahydrolysat des Pferdes ebenfalls Mannose gefunden worden. GLASSMANN fand sehr hohe Werte von an Eiweiß gebundenem Zucker. Seine Methodik erfährt jedoch von DISCHE scharfe Kritik. Auch H. BIERRY konnte in einer seiner letzten Arbeiten d-Mannose als Bestandteil der hydrolysierbaren Substanz des Pferdes nachweisen. Bei Hund und Vögeln fand er dagegen d-Glucose. Ein Gleichgewichtszustand zwischen hydrolysierbarer Substanz und freiem Blutzucker scheint nicht zu bestehen, denn man kann den freien Zucker durch Glykolyse vernichten lassen, ohne daß die hydrolytische Substanz abnimmt (BIERRY). Nach MÖRNER, BIERRY, PAVY, EICHHOLZ, ABDERHALDEN, LANGSTEIN, CONDORELLI und BUFANO binden die Globuline mehr Kohlehydrate. Die Mengen von d-Mannose, welche DISCHE im Pferdeplasma an Eiweiß gebunden fand, sind recht erheblich: Die Gesamtkohlehydrate im Pferdeplasma betragen z. B. etwa 0,3%; davon 0,08% bis 0,11% freier Blutzucker; der Rest soll sich etwa zu gleichen Teilen auf d-Mannose und ein nicht vergärbare Kohlehydrat verteilen.

Welche physiologische Bedeutung dieser durch Hydrolyse abspaltbare „Eiweißzucker“ hat, ist noch gar nicht zu sagen; die Angaben über die Schwankungen der hydrolysierbaren Substanzwerte bei verschiedenen Krankheiten und nach verschiedenen experimentellen Eingriffen widersprechen sich sehr. Auffallend ist nur, daß Krankheiten, die zu kachektischen Zuständen führen (Carcinom, Tuberkulose), mit erhöhten Mengen an hydrolysierbarer Substanz einherzugehen pflegen (GREVENSTUK); dieses sind nun auch gerade Krankheiten, wo fast regelmäßig der Globulingehalt der Serumeiweißkörper erhöht ist, also gerade *die* Eiweißfraktion vermehrt ist, an die wahrscheinlich der größere Teil des Eiweißzuckers „gebunden“ ist. Interessant ist ferner die Beobachtung, daß der Gehalt an diesem „gebundenen Zucker“ bei den verschiedenen Tiergattungen etwa parallel geht der normalen Körpertemperatur; beim winterschlafenden Tier zeigt er entsprechende Änderungen in der Zeit des Winterschlafes (RAUDOIN). Diese Beobachtungen könnten vielleicht auf eine sehr wichtige Rolle des gebundenen Zuckers im Stoffwechsel des tierischen Organismus hinweisen. Andere Autoren lehnen jedoch jede Bedeutung der hydrolysierbaren Substanz im Kohlehydratstoffwechsel ab (QUAGLIARELLO).

Ob die Eiweißbindung des Zuckers auch hier die Rolle eines Transport- oder Verteilungsschutzes hat, läßt sich noch gar nicht entscheiden. Dazu sind

methodisch einwandfreie Untersuchungen (ohne Eiweißstruktur-Veränderungen) noch in viel zu geringer Zahl vorhanden; denkbar wäre es jedenfalls auch hier, obgleich die offenbar feste, nur durch Hydrolyse zu lösende Bindung bis zu einem gewissen Grade dagegen spricht.

Neben diesem durch Hydrolyse abtrennbaren, offenbar ziemlich fest haftenden Zucker kreist vielleicht Traubenzucker auch noch in lockerer Bindung an die Serumeiweißkörper im Organismus. In dieser Frage, ob es einen *locker gebundenen, adsorbierbaren Traubenzucker* gibt, stehen sich die Ansichten auf Grund verschiedenartiger Versuche noch schroff gegenüber. ABEL, ROWNTREE und TURNER, ebenso v. HESS und MCGUIGAN gingen der Frage mit Hilfe der von ihnen technisch außerordentlich vervollkommenen Vivodialyse nach. Die letzten beiden Autoren schalteten ein System von eiweißdichten Kollodiumschläuchen beim Hunde zwischen Carotis und Vena jugularis externa ein. Blutgerinnung wird (ohne Citrat oder andere Zusätze) nur durch Glatthaltung der Gefäßschaltstücke verhindert. Die Außenflüssigkeit, welche die Dialysierschläuche außen umgibt (Aqua dest.) wird dauernd gründlich durchmischt und sogar durch ein besonderes Pumpwerk in Pulsation versetzt, um dadurch ebenfalls jede Stagnation in den Schläuchen möglichst zu vermeiden. Mit dieser anscheinend sehr vollkommenen Versuchsanordnung, die durch das Lebenbleiben des Tieres dauernd den Beweis führt, daß Lebenswichtiges nicht abgeändert wurde, erhoben die Autoren nun den überraschenden Befund, daß das Dialysat um 5—10% *zuckerreicher* war wie das aus dem zirkulierenden Blut durch 5—10 Minuten langes Zentrifugieren gewonnene Oxalatplasma; also genau umgekehrt, wie es zunächst bei Existenz adsorbierbaren Zuckers zu erwarten gewesen wäre. Diese überraschende Anreicherung des Zuckers im Dialysat glauben die Autoren durch das „solid displacement“ (vgl. POLANYIS „nicht lösenden Raum“) der Eiweißkörper im Plasma qualitativ und zahlenmäßig erklären zu können. Sie nehmen danach an, daß keinerlei lockere, die Dialyse hemmende Bindung des Zuckers an die Serumeiweißkörper stattfindet. Gegen diese Versuche machen jedoch J. DE HAAN und S. VAN CREVELD folgenden Einwand: Durch Zufügen von Natriumfluorid zum Blute bei der Entnahme können sehr wohl die — an sich zuckerfreien — Erythrocyten geschädigt werden. Sie können dann für Traubenzucker permeabel werden und dadurch während der Zeit des Zentrifugierens Plasmazucker in sich aufnehmen und so die Zuckerkonzentration des Plasmas *in vitro* herabsetzen. Die dann im Plasma gefundenen Werte werden also zu niedrig. Die wirklichen Zuckerwerte des im Tier zirkulierenden Plasmas lägen dann also höher wie im Dialysat. Damit würden die obigen Versuche mehr für als gegen die Existenz eines locker gebundenen Zuckers sprechen. MICHAELIS und RONA konnten mit ihrer Kompensationsdialyse keinen gebundenen Zucker nachweisen. Gegen ihre Versuchsanordnung machen DE HAAN und VAN CREVELD die lange Versuchsdauer (48 Stunden) geltend; da könnten die lockeren Bindungen längst gelöst sein. Die eigenen Versuche DE HAANS und VAN CREVELDs bestehen in Ultrafiltration von Seren; sie fanden stets einen geringeren Zuckergehalt des Ultrafiltrats gegenüber dem Eiweißrückstand, in welchem sogar Steigerung des Zuckergehalts nachzuweisen war (also nicht durch Membranadsorption zu erklären!). Gleiche Befunde mit ähnlicher Methode erhob schon vor ihnen ST. RUSZNYAK und später RUSZNYAK und HETENYI. Letztere Autoren nehmen auf Grund von Ultrafiltrationsversuchen

20—30 mg% kolloidalen Zucker an. AUGSBERGER, der die experimentellen Daten verschiedener Autoren (MICHAELIS und RONA, VAN CREVELD und DE HAAN, RUSZNYAK) mit Hilfe der von ihm aufgestellten Formel des „nicht lösenden Raumes“ und unter Anwendung des Donnan-Gleichgewichts durchrechnete, kommt zu dem Ergebnis, daß an der Existenz gebundenen Zuckers nicht zu zweifeln sei. Entgegengesetzte Ergebnisse mit Ultrafiltration erzielten jedoch DELAVILLE und RICHTER-QUITTNER und ebenso HAMBURGER und BRINKMANN. Im FREUNDLICHschen Institut haben L. F. LOEB und D. KRÜGER die gleiche Frage untersucht; sie ließen Serum in freier Diffusion (nach OEHOLM) gegen Normosal diffundieren und bestimmten den Diffusionskoeffizienten für Traubenzucker. Sie fanden keinen Anhaltspunkt dafür, daß Zucker an Eiweiß gebunden ist. Die lange Versuchsdauer (3—4 Tage), die Möglichkeit, daß Adsorptionsgleichgewichte gestört wurden, die niedrige Temperatur (13,5°) und der mangelnde Schutz gegen Kohlensäureabdunstung und pH-Änderung kann gegen die biologische Bedeutung dieser Untersuchungen eingewandt werden. DE HAAN und VAN CREVELD haben schließlich den Liquor cerebrospinalis als sicheres Vivodialysat des Blutes aufgefaßt und aus ihrem geringeren Zuckergehalt auf an Eiweiß gebundenen Zucker in der Blutbahn geschlossen. Nach unseren obigen Ausführungen über die Blut-Liquor-Schranke ist der reine Dialysatcharakter des Liquor viel zu unsicher, ja unwahrscheinlich, als daß er als Argument in dieser Frage herangezogen werden könnte.

Die Frage nach der Existenz eines locker gebundenen, adsorbierbaren Traubenzuckers kann also noch nicht entschieden werden. Hingewiesen sei jedoch noch einmal auf die Vivodialyseversuche von ABEL und seinen Mitarbeitern und von v. HESS und Mc GUIGAN. Der einzige Einwand, der gegen sie erhoben werden konnte, war, daß die an sich zuckerfreien Erythrocyten während des Zentrifugierens wesentliche Zuckermengen aus dem Plasma aufgenommen haben, so daß dadurch die Plasmazuckerwerte zu niedrig werden. In bereits begonnenen Versuchen hoffe ich, mit der oben geschilderten Methode der Entmischung durch Kataphorese diesem Problem nachgehen zu können. Der freie Zucker dürfte als Nichtelektrolyt gar nicht im elektrischen Feld wandern; die wandernde Eiweißzone müßte also oberhalb der Hähne zuckerfrei sein. Auch dabei würden hauptsächlich die positiven Befunde beweisend sein (vgl. S. 334).

Auch die **Lipoide** scheinen Bindungen mit den Serumeiweißkörpern einzugehen.

Vom *Cholesterin* haben wir oben aus Mitteilungen der Literatur und aus eigenen Versuchen gesehen, daß es mindestens zum Teil an Globuline gebunden ist.

Phosphatide. Ähnlich scheint es nach der Literatur auch mit den *Phosphatiden* zu stehen. Schon HARDY fand, daß Phosphatide offenbar ein integrierender Bestandteil der Globuline sind; insbesondere die Euglobuline sollen stets phosphatidhaltig, die Pseudoglobuline phosphatidfrei sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt H. C. HASLAM. H. CHICK fand, daß nach Extraktion mit Alkohol und Äther der Phosphatidgehalt des Euglobulins von 0,119—0,032 auf 0,02 absank. Die Autorin verwandte Fällungsmethoden zur Isolierung der Euglobuline. SÖRENSEN glaubte zunächst aus dem verschiedenen Phosphatidgehalt der Euglobuline und der Pseudoglobuline auf eine verschiedene chemische Konstitution beider schließen zu können. Später ist er jedoch zu dem Ergebnis

gekommen, daß es sich um festhaftende, phosphatidhaltige Beimengungen handelte, die auf die Löslichkeit der Globuline an sich keinen Einfluß haben. H. HANDOVSKY und R. WAGNER ließen *in vitro* Lecithinemulsionen auf dialysiertes und undialysiertes Eiweiß einwirken und beobachteten dann deutliche Fällungserscheinungen, die sie, genau wie beim Cholesterin, auf Bindungen mit den Globulinen (bzw. Globulinresten) zurückführten. Bei Albuminlösungen beobachteten sie keinerlei Fällungen. ARNDT und HAFNER zeigten, daß das Lecithin die spezifische Refraktion des Globulins stark herabsetzt; sie schließen daraus auf eine Komplexbindung von Lecithin an Euglobulin. T. R. PARSONS glaubt, *in vitro* Bindungen von Caseinogen und Lecithin feststellen zu können. Er färbte das Lecithin vorher mit Sudanrot III an und fällte das Eiweiß durch Alkoholzusatz. Die Menge des in freier Lösung befindlichen Lecithins colorimetrierte er nach dem Sudanrotgehalt — —. Zusammenfassend wird man sagen müssen, daß — besonders nach den Koagulationsversuchen von HANDOVSKY und WAGNER und nach den refraktometrischen Versuchen von ARNDT und HAFNER — eine *Bindung von Phosphatiden an Teile der Globulinfraktion sehr wahrscheinlich* ist.

Eigene Lecithinversuche haben wir bisher nicht angestellt. Immerhin können wir sagen, daß nach unseren Kataphoreseversuchen ein Haften des Lecithins an den *Albuminen sehr unwahrscheinlich* ist. Auch dieses Lipoid hätte sich mit Sudanrot anfärben und damit dann auch die Albuminzone rot erscheinen lassen müssen, was ja in unseren obigen Versuchen keineswegs der Fall war.

Natrium salicylicum. Von einer größeren Anzahl von *Medikamenten* ist in der Literatur behauptet worden, daß sie von den Serumeiweißkörpern gebunden werden. H. CHABANNIER, M. LEBERT und C. LOBO-ONELL fanden in Versuchen mit Dialyse und mit Kompensationsdialyse, daß Natrium salicylicum (in einer Konzentration von 0,1 : 1000) zum Teil an die Serumeiweißkörper gebunden ist. Verdünnten sie das Serum, so nahm proportional dem Verdünnungsgrade die salicylanziehende Kraft der Innenflüssigkeit (welche das Serum enthielt) ab. Dieselben Autoren glauben auch, *in vivo* Bindung des Salicyls an die Serumeiweißkörper annehmen zu dürfen, weil die Sekretionskonstanten der Niere bei den Salicylaten auffallend stark von den theoretisch zu erwartenden abweichen, ohne daß man eine echte Nierenschwelle für die Salicylate annehmen könnte. R. COQUIN bestreitet die Richtigkeit dieser Beobachtungen; seine abweichenden Ergebnisse sind vielleicht damit zu erklären, daß er erstens sehr viel längere Zeit hindurch (24 Stunden) und sehr viel größere Flüssigkeitsmengen (100 ccm) dialysierte; dadurch ist möglicherweise ein sekundäres Freiwerden von zunächst gebundenem Salicylat eingetreten. W. STORM VAN LEEUWEN und H. DRZIMAL erhoben folgende interessante Befunde: Durch Ätherausschüttelungsversuche konnten sie feststellen, daß Rinderblut und Menschenblut Salicylsäure binden (und zwar werden etwa 10 mg Salicylsäure von 10 ccm Blut gebunden); in den Dialyseversuchen banden 5,0 ccm Serum 0,76—0,9 mg Salicylsäure. *Gegen Aspirin überempfindliche Asthmatiker zeigten nun interessanterweise mit beiden Methoden eine sehr viel niedrigere Bindungsfähigkeit des Blutes für Salicylsäure* (etwa 4 mg auf 10 ccm). Asthmatiker mit Überempfindlichkeit gegen andere Stoffe zeigten normales Salicylsäure-Bindungsvermögen. STORM VAN LEEUWEN nimmt eine entgiftende Wirkung der Serumeiweißkörper diesem Medikament gegenüber an; verminderte.

Bindungsfähigkeit der Serumeiweißkörper geht deshalb mit erhöhter Toxizität des betreffenden Medikamentes einher.

Pyramidon. Auf Grund von Allergieversuchen nehmen I. W. SAMSON und H. GÖTZ eine Bindung von Pyramidon an die Serumeiweißkörper an. Mit Pyramidon plus Eigenblut vorbehandelte Meerschweinchen zeigen Allergie gegen intravenöse Reinjektion von wässrigen, wie auch von Blut-Pyramidon-Lösungen. Wässrige Pyramidonlösung allein machte keine Allergieerscheinungen. Auch Ultrafiltrationsversuche ergaben Bindung von Pyramidon an die Serumeiweißkörper. Nach Zusatz von Serum zu wässriger Pyramidonlösung wird die charakteristische Eisenchlorid-Reaktion negativ. Die Autoren rechnen mit der Möglichkeit, daß eine Adsorption vorliegt, wodurch dann Körpereweiß zu einem artfremden Eiweißkomplex wird. Zum Schluß wird die Frage aufgeworfen, ob die Allergie bei Jod, Brom, Aspirin, Chinin, Ipecacuanha, Quecksilber nicht evtl. auf ähnliche Vorgänge zurückzuführen sei.

Äther und Chloroform. Schon aus dem Jahre 1904 stammen Untersuchungen von MOORE und ROAF über den Einfluß von Serumzusatz auf flüchtige Narkotica. Die Autoren bestimmten, wie oben erwähnt, die Löslichkeit und Dampfspannung von Narkoticis in Wasser und in Serum und fanden im Serum eine erheblich gesteigerte Löslichkeit und dabei herabgesetzte Dampfspannung. Chloroform löst sich z. B. in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung nur zu 0,95%, in Serum zu 4%. Äther in Wasser zu 8%, in Serum zu 11%. Mit Hilfe von lipoidhaltigen eiweißfreien Vergleichslösungen glaubten sie außerdem feststellen zu können, daß nicht der Lipidgehalt, sondern der Eiweißgehalt des Serums die Ursache dieser Änderung der Löslichkeit war. Zum gleichen Ergebnis kamen sie, wenn sie gleiche Konzentrationen eines Mittels (besonders *Chloroform*) in Wasser und Serum herstellten und die Dampfspannung bestimmten.

Über die Bindung von *Alkaloiden* an die Serumeiweißkörper haben besonders W. STORM VAN LEEUWEN, W. STORM VAN LEEUWEN und L. EERLAND, W. STORM VAN LEEUWEN und L. JENDRASSIK sowie R. BEUTNER systematische Untersuchungen angestellt. STORM VAN LEEUWEN hat hauptsächlich mit biologischen Testobjekten gearbeitet. Er fand, daß *Pilocarpin* am MAGNUSSEN Darmpräparat durch Zusatz von Kaninchenserum stark an Wirkung einbüßt; sein Mitarbeiter L. JENDRASSIK wies nach, daß das an Kaninchenserum gebundene *Pilocarpin* nicht mehr die typische Jod-Jodkalium-Probe gibt. In Versuchen mit Ultrafiltration und mit Dialyse konnte R. BEUTNER ebenfalls die Bindung von *Pilocarpin* an Kaninchenserum nachweisen; wegen der Langwierigkeit der Prozedur wurde nicht Kompressionsdialyse, sondern einfache Dialyse durch Kollodiummembran angewandt. Deshalb sind die gewonnenen Werte nur als Minimalwerte (betreffs der gebundenen Substanz) anzusehen. Kleine Mengen von Äther und Alkohol hindern die Adsorption von *Pilocarpin* an Kaninchenserum.

Alkaloide (*Pilocarpin, Cocain, Atropin, Morphin*). Schon 1918 hat STORM VAN LEEUWEN vermutet, daß die „entgiftende“ Wirkung von tierischem Gewebe auf *Atropin, Digitalis, Cocain, Strychnin* nicht, wie bisher angenommen wurde, auf einer chemischen Zerstörung dieser Stoffe, sondern auf einer adsorptiven Bindung beruhe. W. STORM VAN LEEUWEN und L. EERLAND zeigten am elektrisch gereizten Froschischiadicus, daß eine 1/4%ige *Cocain*lösung in Menschenserum unwirksam wurde, während sie in wässriger Lösung ausgesprochene

Wirkung zeigte; Sera von Hund, Kaninchen, Meerschweinchen zeigten ähnlich hemmende Wirkungen. Durch Behandlung des Cocainserums mit Alkohol und Säure ließ sich die Bindung mit dem Serum lösen; das neutralisierte Filtrat war wieder voll wirksam. Die Verfasser vermuten, daß die verschiedene Cocainempfindlichkeit einzelner Menschen auf verschieden ausgesprochener Bindungsfähigkeit des Serums beruhe; die Cocainwirkung setzt — z. B. nach Injektion — viel zu plötzlich ein, als daß eine verschieden intensive Entgiftung durch die Leber die verschieden starken Vergiftungserscheinungen erklären könnte. Die Intoxikation beginnt meist schon zu einer Zeit, wo kaum viel von dem Alkaloid in die Leber gelangt sein kann.

Gleiche Bindungen wiesen STORM VAN LEEUWEN und Mitarbeiter auch zwischen Atropin und Kaninchenserum nach; auch hier ist die Bindung offenbar recht locker: Zusatz von Pepton oder von Natrium citricum löste diese Bindung. In Dialyseversuchen (Pergamentmembranen, Istündige Dauer) glaubt BEUTNER besonders intensive Bindungen von Atropin an Kaninchenserum, von Strychnin an Kaninchenserum, desgleichen von Morphium, Novocain und Cocain an Kaninchenserum bewiesen zu haben. Andere Sera (Pferd, Mensch, Schwein, Katze) banden sehr viel weniger von jenen Alkaloiden. Auch Serum eines *narkotisierten* Kaninchens zeigte geringere Pilocarpinbindung. Ebenfalls hemmen lipidlösliche Stoffe wie Xylol, Nitrobenzol, Phenole, desgleichen Alkohole und Äther die Bindungsfähigkeit des Serums. Atropin verdrängt einen Teil des Pilocarpins aus der Bindung. Katzenserum verliert nach 30 Minuten langem Erhitzen auf 65° die vorher nachgewiesene Bindungsfähigkeit.

Bei *Morphium* wurde geringe Bindung mit Schafserum, noch geringere mit Serum von Katze und Pferd, sehr erhebliche Bindung jedoch mit Kaninchenserum beobachtet.

Strychnin und *Chinin* verhielten sich ähnlich. *Novocain* wurde in Spuren, *Guajacol* in deutlichen Mengen an Kaninchenserum gebunden. *Adrenalin*, *Cholin*, *Histamin* zeigten keinerlei Bindung bei der angewandten Methodik.

Zusammenfassend ist zu diesen Versuchen von STORM VAN LEEUWEN und seinen Mitarbeitern zu sagen, daß vielleicht relativ am wenigsten beweisend die Versuche am biologischen Testobjekt zu sein scheinen. Die komplexen Vorgänge am überlebenden Objekt können evtl. auch durch andere Änderungen des Milieus bei dem Serumzusatz beeinflußt sein. (Um irgend ein Beispiel anzuführen, könnte z. B. die Änderung der Dielektrizitätskonstante Einfluß auf die Ionisierung und damit auch auf den Ablauf der pharmakologischen Reaktionen haben.) Sehr viel beweisender erscheinen die Dialyseversuche; sie ergeben wahrscheinlich, wie schon oft betont wurde, betreffs der gebundenen Mengen wohl nur Minimalwerte; bei der geringen Festigkeit der Bindung kann sich sehr wohl während der Zeit der Dialyse ein Teil vorher gebundenen Substrates freigemacht haben.

Auch die neuen *Chemotherapeutica* der letzten Jahrzehnte, die zum großen Teil intravenös appliziert werden, scheinen in auffallend zahlreichen Fällen Bindungen mit den Serumeiweißkörpern einzugehen.

Salvarsan. Eine besonders große Literatur gibt es über den Wirkungsmechanismus des *Salvarsans*. Nach A. U. KOLLS und J. B. YOUNGMAN verschwindet es sehr schnell aus dem Blute; etwa $\frac{3}{4}$ der injizierten Menge ist bereits nach

wenigen Augenblicken aus dem Blute verschwunden. Spuren sind oft noch nach 24 Stunden im zirkulierenden Blut nachweisbar. *In ziemlich hoher Konzentration wird Salvarsan durch die Galle ausgeschieden*; in 7 Stunden wurde gegenüber der Abgabe durch den Urin die achtfache Menge durch die Galle ausgeschieden. Im Darm wird das Salvarsan — genau wie die injizierten sauren Farbstoffe! — offenbar schnell zerstört. Nach L. J. DEL BAERE geht der Schwund aus dem Blute etwas langsamer vor sich: nach 15 Minuten sind noch 50% im Blute, nach einer Stunde etwa 35%. Nach 2 Stunden etwa 26%. Von besonderem Interesse für uns sind die Beziehungen des Salvarsans zum *reticuloendothelialen Apparat*. In vitro hat Salvarsan bekanntlich keine sehr erhebliche spirochätenabtötende Wirkung. Deshalb hat W. KRANTZ an weißen Mäusen, welche mit Recurrens-spirochäten geimpft waren, den Wirkungsbeginn des Salvarsans im Tierkörper studiert; er untersuchte dabei, von wann an das Blut der mit Salvarsan behandelten Recurrensmaus nicht mehr infektiös für andere Mäuse war. Es zeigte sich, daß nach beendigter Injektion zunächst eine gewisse Latenzperiode eintritt. Erst nach etwa 2 Stunden beginnt bei den Recurrensspirochäten ein Nachlassen der Virulenz — also zu einer Zeit, wo schon längst keine große Mengen Salvarsan mehr im Blute kreisen. DEL BAERE glaubt an Bindung des Salvarsans an das Reticuloendothel, da dieses gegen andere sicher vom Reticuloendothel gespeicherte Stoffe (Kongorot [?], emulgiertes Fett) durch vorherige Salvarsangaben blockiert wurde. Überzeugender wies N. VON JANČSÓ dies nach. An der Hand von histochemischen Untersuchungen (mit eigener Methode) konnte er den Beweis erbringen, daß die Arsenobenzol-Präparate vom Reticuloendothel gespeichert werden; beim Vergleich verschiedener Präparate fand sich kein strenger Parallelismus zwischen dem Grad der Reticuloendothelspeicherung und dem therapeutischen Effekt. Im Gegenteil wirken an der Recurrensmaus prophylaktisch diejenigen Präparate am besten, welche am wenigsten vom Reticuloendothel gespeichert werden. Bei der Mäusenagana bestand dagegen oft ein solcher Parallelismus zwischen Reticuloendothelspeicherung und therapeutischem Effekt.

Diese Studien über die Rolle des Reticuloendothels bei der Salvarsantherapie sind deshalb für unsere Fragestellung von besonderer Bedeutung, weil N. VON JANČSÓ in späteren Arbeiten zeigen konnte, daß bestimmte Stoffe *nur dann in die Reticuloendothelzellen eindringen können, wenn sie in Serumeiweiß oder anderen Eiweißkörpern suspendiert sind* (vgl. S. 309 u. 364); die Bindung an die Serumeiweißkörper ist also zum mindesten kein Widerspruch gegen Speichervorgänge im Reticuloendothel.

Zahlreiche in-vitro-Versuche machen eine Bindung von Salvarsan an die Serumeiweißkörper wahrscheinlich. Nach H. BAUER ist aus seinen Ultrafiltrationsversuchen sowie aus seinen Diffusionsversuchen in Gelatine-Gele anzunehmen, daß Salvarsan und die anderen Arsenobenzole eine Teilchengröße besitzen, die im Grenzgebiet zwischen echter Lösung und kolloidalem Zustand liegt. In eingehenderen Studien stellten H. FREUNDLICH, R. STERN und H. ZOCHER fest, daß das Salvarsan und Neosalvarsan in Lösungen Semikolloide sind, und zwar zum Teil Kolloidelektrolyte; sie besitzen danach also ganz ähnliche physikalisch-chemische Beschaffenheit, wie wir sie oben bei den Farbstoffen feststellen konnten. Auch G. W. RAIZISS und J. L. GAVRON nehmen kolloidale Beschaffenheit an; desgleichen R. L. MEYER. Eine

wirkliche Bindung von Arsenpräparaten an Serumeiweißkörper ist zuerst 1908 von NIERENSTEIN festgestellt worden; er fand, daß nur die mit NH_2 -, NH - oder OH -Gruppen ausgestatteten Arsenverbindungen vom Serum gebunden wurden. 1915 zeigte YOUNG in Dialyseversuchen, wie stark Plasmazusatz die Dialyse des Salvarsans hemmt. YASAKI fand Salvarsan-Albumin-Verbindungen, die als Niederschläge ausfallen -- allerdings bei Salvarsankonzentrationen, die etwa 100fach über den im Körper vorkommenden lagen. J. OLIVER und E. DOUGLAS behaupten, daß die Hauptmenge des Salvarsans an den Globulinen haften, nur bei stärkeren Konzentrationen auch an den Albuminen. Die Erythrocyten sollen ebenfalls Salvarsan in sich aufnehmen und dadurch zur Agglutination neigen. Die Bindung ist weitgehend abhängig vom herrschenden pH (7,4). Aus den mir leider nur zugänglichen Referaten dieser Arbeit geht die Methodik der Trennung beider Fraktionen nicht hervor; anscheinend sind Eiweißfällungsmethoden angewandt worden. Später haben dann H. PH. SCHREUS und J. WIELER sich in gleicher Richtung ausgesprochen. An Hand von Diffusionsversuchen (Pergamentmembranen von Schleicher & Schüll; 1 ccm Salvarsanserum gegen 2—3 ccm Außenflüssigkeit) zeigten sie ferner, daß die besonders intensiv wirksamen Salvarsanpräparate offenbar stärker an die Serumeiweißkörper gebunden sind als die schwächer wirksamen. Der Nachweis geschah in der Außenflüssigkeit mit der ABELINSchen Probe; sie ist jedoch nicht streng spezifisch für Salvarsan, sondern zeigt auch dessen hochdiffusible Oxydationsprodukte an. Die gewonnenen Werte sind also betreffs des in der Innenflüssigkeit gebundenen Salvarsans Minimalwerte. H. TH. SCHREUS und H. WEISSBECKER fanden ebenfalls erheblich verlangsamte Dialyse des Salvarsans nach Serumzusatz (Pergamentdialysatoren nach GRAHAM; innen 30 ccm Salvarsanlösung, außen 80 ccm Tyrodellösung); außerdem schützte das Serum das Salvarsan besonders gut gegen Zersetzung beim Stehen an der Luft (keine Zunahme der Giftigkeit im Trypanosomenversuch!).

Beweisendere Versuche mit Kompensationsdialyse sind mir für Salvarsan bisher nicht bekannt geworden. Gegen die auf Fällungsmethoden basierenden Arbeiten lassen sich alle oben vorgebrachten Einwände betreffs der grundlegenden Strukturänderung des Eiweißsoles vorbringen. Die einfachen Dialysierversuche ergeben, wie oben dargelegt, meistens wohl nur Minimalwerte betreffs des gebundenen Salvarsans. Auch hier könnten geplante Kataphoreseversuche wegen ihrer Kurzfristigkeit vielleicht zur Klärung beitragen.

Germanin. Ein anderes sehr bekanntes Chemotherapeuticum, das *Germanin*, scheint auch in nahe Beziehungen zu den Bluteiweißkörpern zu treten. Dafür spricht an sich wohl schon das sehr lange Verweilen eingespritzten Germanins im Tierkörper und insbesondere im Blut. H. ZEISS und X. UTHINA-LJUBOWZEWA beobachteten z. B., daß im Blute eines Kaninchens (2200 g Gewicht), dem 700 mg Germanin eingespritzt waren, nach 21 Tagen noch 0,2 mg in 1 ccm Serum vorhanden war. Schon dieses erstaunlich lange Kreisen des Germanins im Blute legt den Gedanken an eine relativ sehr feste Bindung an die Serumeiweißkörper nahe, zumal, da das Germanin an sich in wässriger Lösung durch Kolloidmembranen ohne Schwierigkeiten hindurch diffundiert. MAYER, ZEISS, GIEMSA, HALBERKANN konnten ferner im Reagensglasversuch mit dem GIEMSAschen Ultrafiltrationsapparat folgenden Befund erheben: Germanin passierte in wässriger Lösung, wie oben erwähnt, glatt das Kolloidum-Ultrafilter; setzte man

jedoch ein Gemisch von Serum und Germanin (Germanin-Endkonzentration 1%) der Ultrafiltration durch das gleiche Filter aus, so wurde alles oder fast alles Germanin zurückgehalten; es war offenbar mehr oder weniger quantitativ an die Serumeiweißkörper gebunden. Bei in-vivo-Versuchen am Kaninchen war alles Germanin gebunden. Diese Bindung ist offenbar begleitet von sehr tiefgreifenden Änderungen der Serumeiweißkörper: STEPPUHN, ZEISS und BRYCHONENKO zeigten, daß Germanin die Hitzekoagulation des Blutserums herabsetzt oder aufhebt; die schützende Wirkung des Diphtherie-Antitoxins erlischt nach Zusatz von Germanin. Nach W. STUBER und K. LANG vermehrt Germanin im Tierversuch die Albumine. MAYER, ZEISS, GIEMSA und HALBERKANN fällten das Germaninserum mit Ammonsulfat und schlossen aus den Ergebnissen der mit den Fraktionen angestellten Tierversuche, daß das Germanin in erster Linie an den Albuminen haftet. Germanin wird zum Teil im Urin ausgeschieden; ob auch durch die Galle, wissen wir nicht; der einzige chemische Nachweis basiert auf der Diazoreaktion der Spaltstücke (nach STEPPUHN und UTHINA-LJUBOWZEWA). Im bilirubinhaltenen Milieu ist diese Reaktion natürlich nicht anwendbar.

Antimonpräparate. C. LEVADITI und E. v. KNAFFL-LENZ haben sich mit der Bindung von *Antimonpräparaten* an Eiweiß beschäftigt. C. LEVADITI hatte schon früher an der Arsenverbindung Atoxyl gezeigt, daß es sowohl in Diffusions- wie auch in Fällungsversuchen nach dem Zusammenbringen mit Leberemulsion am Eiweiß haften bleibt. Analoge Verhältnisse fanden sie nun auch beim Brechweinstein. Allerdings ist die Bindung anscheinend sehr viel lockerer als die der Arsenverbindung; denn die Dialyse des mit Alkohol gefällten Antimon-Eiweiß-Niederschlags zeigte gute Diffusibilität des Antimons. Aus dieser leichten Ablösbarkeit des Antimons schließen die Autoren auf ein „phénomène d'adsorption purement physique“. Gegen die Versuchsordnung ist der Einwand zu erheben, daß mit eingreifenden Fällungsmethoden gearbeitet wurde; ferner ist die Leberemulsion natürlich ein sehr unübersichtliches Eiweißpräparat. Andere Beobachtungen sprechen jedoch ebenfalls für eine Bindung von Antimonpräparaten an die Serumeiweißkörper. Zunächst ist an die Antimonprobe bei *Kala-Azar* zu erinnern: Bei dieser mit auffallend starker Linksverschiebung der Serumeiweißkörper einhergehenden Erkrankung tritt auf Zusatz von Antimonpräparaten hin eine Eiweißtrübung auf, die man möglicherweise — bei den relativ geringen dazu nötigen Konzentrationen — als Zeichen dafür auffassen könnte, daß dabei eine schwer lösliche Antimon-Eiweiß-Verbindung entsteht. Ferner hat W. A. COLLIER die Beobachtung gemacht, daß manche Antimonpräparate (Tartarus stibiatus und HEYDEN 661) die durch Germanin in vitro bewirkte Hitze-Koagulations-Hemmung wieder aufheben: das Germanin gewinnt nach Zusatz von Tartarus stibiatus wiederum die Fähigkeit zu koagulieren. Die Bindung des Germanins an Serumeiweiß kann als sichergestellt gelten; deshalb nimmt der Autor für den antagonistischen Effekt des Tartarus stibiatus auch einen Angriffspunkt am Serumeiweiß an. Eindeutigere Reagensglasversuche mit Ultrafiltration oder Kataphorese scheinen für die Antimonfrage jedoch noch dringend notwendig.

Wismutpräparate. Auch über das *Wismut* liegen einige Beobachtungen vor. Die meistgebrauchten öligen Wismutsuspensionen (Trépol, Bismugenol) fallen

naturgemäß als an sich nicht dialysabel und in den ursprünglichen Zustand nicht in die Blutbahn gelangend für unsere Untersuchungen fort. G. GIEMSA und W. WEISE und S. SEI, ein Schüler GIEMSA's, arbeiteten mit drei wasserlöslichen, ohne Schwierigkeit das Ultrafilter passierenden Bismutyl-Tartraten; diese unterschieden sich untereinander dadurch, daß sie 1 oder 2 oder 3 BiO-Gruppen im Molekül haben. Versetzte man nun diese Lösungen mit Serum und ultrafiltrierte sie, so zeigte sich, daß bei allen eine Bindung an die Serumeiweißkörper auftrat. Bei der wismutreichsten (Natrium-tribismutyltartrat) war diese Bindung am vollständigsten. Umgekehrt war die Giftwirkung bei den am wenigsten gebundenen Bismutyltartraten am stärksten; sie ist also möglicherweise dem molekular gelösten, nicht an Serumeiweiß gebundenen Wismut zuzuschreiben. Die therapeutischen Erfolge beim Menschen waren nach intravenöser Applikation dieser Bismutyltartrate ebensogut wie die der üblichen intramuskulär injizierten Präparate (F. MRAS). Nach A. MEMMESHEIMER wird das Wismut hauptsächlich in Milz und Leber gespeichert; nach beendeter Wismutkur lassen sich noch über 10 Wochen lang Wismutspuren im Urin nachweisen. A. MEMMESHEIMER und G. H. KLÖVEKORN nehmen eine starke Wirkung des Wismuts auf das Reticuloendothel an (Funktionsprüfung mit einer Fettemulsion Oleokoniol nach SAXL und DONATH). Beweisendere histologische Befunde liegen zu dieser Frage von L. CALIFANO vor. Er fand das Wismut nur im Reticuloendothel; die Parenchymzellen waren frei. Auch H. BAUER und E. STRAUSS konnten in einfachen Dialyseversuchen die Bindung von wasserlöslichen komplexen Wismutsalzen (Monobismutylweinsäure, Mannosewismut, Glycerinwismutlösungen) an Serumeiweißkörper, und zwar allein an Euglobulin nachweisen. Nur Euglobuline (nicht aber Albumine oder Pseudoglobuline) schützten bei Zusatz von Schwefelammonium das entstehende Schwefelwismut gegen das Ausflocken. Bei den Fällungsversuchen wurde niemals mit *vorher* isolierten Serumeiweißfraktionen gearbeitet, sondern die Isolierung der Serumeiweißfraktionen erfolgte stets erst *nach Zusatz* der betreffenden Wismutsalze; insofern sind vielleicht mancherlei Einwände möglich. Aber die Versuche verlaufen alle so übereinstimmend, daß doch wohl eine Bindung dieser Wismutsalze an die Euglobuline wahrscheinlich ist.

Wismut wird wohl zum großen Teile durch Galle und Darm ausgeschieden (ENGELHARDT).

Welche Allgemeinbeobachtungen sprechen für eine Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper?

Aus unseren obigen Darlegungen geht hervor, welche große Anzahl von lebenswichtigen und pharmakologisch hoch wirksamen Stoffen Bindungen mit den Serumeiweißkörpern eingehen. Es muß zugegeben werden, daß in der eben gegebenen Literatur-Übersicht eine größere Anzahl Beobachtungen verzeichnet werden mußten, die nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Bindungen von Stoffen an die Serumeiweißkörper vermuten lassen. Immerhin ist die Zahl der Stoffe, die mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit an den Serumeiweißkörpern haften, überraschend groß, zumal, wenn man bedenkt, daß bisher außer in den Arbeiten von STORM VAN LEEUWEN und seinen Mitarbeitern noch niemals systematisch nach solchen Serumeiweißbindungen gesucht wurde. Es entsteht

die Frage: Sind das Zufälligkeiten oder *kann man aus diesen Beobachtungen Schlüsse ziehen auf die Funktion der Serumeiweißkörper?*

Die Leber kann offenbar die Bindung von Substanzen an die Serumeiweißkörper lösen. Ein großer Teil der von den Serumeiweißkörpern gebundenen Substanzen findet sich eiweißfrei in der Galle wieder.

Wir hatten schon oben nach der Beschreibung der Farbstoffversuche (S. 311) darauf hingewiesen, wie sehr diese Bindung der körperfremden Farbstoffteilchen an die Serumeiweißkörper nach einer ausgesprochenen Funktion der letzteren aussieht; es muß ja durchaus im Interesse des Organismus liegen, daß grundlegende physikalisch-chemische Eigenschaften der körperfremden Farbstoffteilchen völlig ausgeschaltet — oder, wie wir es oben nannten, „uniformiert“ werden. Auf diese Weise werden den körperfremden Farbstoffteilchen schon intravasal körpereigene Eigenschaften aufgezwungen und Störungen der Lebensvorgänge abgewendet. Ganz besonders bestärkt uns in dem Gedanken, daß da wirklich eine Funktion vorliegt, der Umstand, daß wir Ausscheidungsorgane finden, die bei diesen Vorgängen in vollkommener Weise mit den Serumeiweißkörpern zusammen arbeiten. Das Bindungsvermögen der Serumeiweißkörper würde dem Organismus gar nichts nützen, wenn er nicht über Organe verfügte, welche diese Bindung lösen und an geeigneten Stellen des Körpers die gebundenen Substanzen unschädlich, eiweißfrei aus der Blutbahn — evtl. auch ganz aus dem Körper — abführen können. Das wichtigste Organ in dieser Hinsicht scheint die Leber zu sein. Auffallend viele Stoffe, deren Bindung an die Serumeiweißkörper wahrscheinlich gemacht oder sicher festgestellt werden konnte, *finden wir in eiweißfreiem Zustande in der Galle wieder.*

Möglicherweise ist an dieser Stelle auch noch das reticuloendotheliale System eingeschaltet. Untersuchungen von N. VON JANČSÓ jun., auf welche W. SCHULEMANN in seinem Vortrag auf der Königsberger Naturforscher-Tagung besonders hinwies, deuten in diese Richtung. N. VON JANČSÓ durchströmte die überlebende Rattenleber mit kolloidalen Gold-, Silber- und Eisenlösungen; er fand grundlegende Unterschiede zwischen den Durchströmungsversuchen mit *eiweißfreier* und denen mit *eiweißhaltiger* (Serum, Gelatine) Durchströmungsflüssigkeit. Aus eiweißfreier Lösung wurden die kolloidalen Teilchen quantitativ von der durchströmten Leber abgefangen und an der Oberfläche des Endothels adsorbiert. In das Innere der KUPFFERSchen Zellen gelangte nichts. Serumzusatz zu der Durchströmungsflüssigkeit hemmte die Adsorption an die Zelloberfläche deutlich, *ermöglichte aber andererseits das Eindringen der kolloidalen Teilchen in das Zellinnere.* Er spricht deshalb von „einem eigentümlichen Importmechanismus“ durch das Plasmaeiweiß in die KUPFFERSchen Zellen hinein. Diese Versuche haben mancherlei Ähnlichkeit mit den oben zitierten Beobachtungen von HERTZ mit *Opalina ranarum* (S. 309). Auch für diese Reticuloendothelversuche JANČSÓs könnten unsere Befunde betreffs Diffusion grobdisperser Farbstoffe nach Serumzusatz in Gelatine hinein Modellversuche sein (vgl. S. 307).

Es erhebt sich weiterhin die Frage: Ist die Leber das einzige Organ, welches die Bindung von Substanzen an die Serumeiweißkörper lösen und erstere dann eiweißfrei ausscheiden kann?

Ähnliches läßt sich von der Niere zeigen (STARLINGs Herz-Lungen-Nierenpräparat); sie „hängt“ Bilirubin und Eosin von den Serumeiweißkörpern „ab“.

Als ein ähnlich arbeitendes Organ kam in erster Linie die *Niere* in Frage. Wir wissen ja, daß hochdisperse Farbstoffe (z. B. Eosin) im Urin auftreten, auch wenn sie nicht in besonders großen Konzentrationen injiziert wurden. Auch oben hatten wir, als wir die quantitative Bindung des Bilirubins an die Serumeiweißkörper festgestellt hatten, darauf hingewiesen, daß man dann auf eine das Bilirubin „abhängende“ Fähigkeit der Niere schließen müsse; denn im Urin ikterischer Patienten findet sich ja bekanntlich das Bilirubin in eiweißfreiem Zustande. Die Fragestellung lautet also: *Kann man experimentell die bisher unbekannte Fähigkeit der Niere nachweisen, Stoffe, welche an die Serumeiweißkörper gebunden sind, eiweißfrei auszuschcheiden?* Um nun ganz klare und eindeutige Verhältnisse zu haben, wurde mit dem STARLINGschen „Herz-Lungen-Nieren-Präparat“ gearbeitet, welches mir Herr Professor BORNSTEIN freundlicherweise zur Verfügung stellte. Es handelte sich bei dieser Versuchsanordnung also um die Frage: *Tritt im Urin der künstlich durchbluteten isolierten Hundeniere Bilirubin oder Eosin auf, wenn ich dem Durchströmungsblut Bilirubin und Eosin in Mengen zusetze, die von den Plasmaeiweißkörpern desselben quantitativ gebunden werden?*

Folgender Versuch möge dies zeigen:

Herz-Lungen-Nierenpräparat nach STARLING.

Strömende Blutmenge: 1500 ccm.

Temperatur: 41°.

Blutdruck: 120 mm Hg.

- 115 Uhr, aus der isolierten, künstlich durchströmten Niere werden die ersten Tropfen Urin abgesondert. Urin noch etwas bluthaltig.
- 130 „ Urin völlig klar und blutfrei. Dem Durchströmungsblut werden 2 ccm einer 175 mg/öigen Bilirubinlösung (in 5%öigen Na₂CO₃) zugesetzt.
- 145 „ 3,1 ccm Urin I klar, Hgb 0
- 151 „ 4 „ „ II gelblich.
- 159 „ 4,3 „ „ III deutlich gelb, Blutprobe I aus dem Durchströmungsblut entnommen.
- 209 „ 7,0 „ „ IV gelb „ III entnommen.
- 213 „ 2,3 „ „ V „ . Der Durchströmungsflüssigkeit werden 4 ccm einer 0,5%öigen Eosinlösung zugesetzt.
- 223 „ 6,8 ccm Urin VI gelb Blutprobe IV.
- 233 „ 7,3 „ „ VII „ und deutlich eosinfarben Blutprobe V
- 243 „ 7,0 „ „ VIII „ und deutlich eosinfarben „ VI
- 248 „ 4,3 „ „ IX „ und deutlich eosinfarben, Hgb + „ VII
- 250 „ „ „
- 258 „ 6,4 „ „ X „ und deutlich eosinfarben, Hgb + „ VIII

Die Urinproben I—VIII sind hämoglobinfrei und zeigen auf Sulfosalicylsäurezusatz nur ganz minimale Eiweißtrübung. Urinprobe IV ist völlig eiweißfrei.

Die Blutproben werden abzentrifugiert. Das überstehende Citratplasma ist stark hämoglobinhaltig, so daß die durch Bilirubin bzw. Eosin darin erzielte Farbkonzentration völlig überdeckt ist.

Um nun festzustellen, ob das Bilirubin und das Eosin im Plasma wirklich quantitativ an die Eiweißkörper gebunden sind und im Urin in freiem Zustande vorliegen, wurden sämtliche Proben über 5%öige neutralisierte Gelatine geschichtet und die jeweils erreichte Diffusionstiefe der Farbstoffe nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden abgelesen. Dabei ergab

sich Folgendes: Die vor Bilirubinzusatz aufgefangene Urinprobe und entnommene Plasma-
probe zeigte keinerlei deutliche Wanderung gefärbter Substanz in die Gelatine hinein.

Die übrigen Urin- und Plasmaproben ergaben folgende Diffusionstiefen:

		Urin:			Plasma:		
		24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Urin	I	nicht abgrenzbar					
"	II	3	4	6			
"	III	4	5,5	7	Plasma	I	3
"	IV	4,5	6,5	7,5	"	III	3
"	V	5	6,5	8			4,5
"	VI	4	4,6	7,5	"	IV	3
"	VII	6	9	11,5	"	V	3
"	VIII	6	9	13	"	VI	3
"	X	6,5	10	13	"	VIII	3

Durch einen Kataphoreseversuch wurde ferner festgestellt, daß alles Bilirubin im Citratplasma an die Serumeiweißkörper gebunden war; eine voranwandernde eiweißfreie Bilirubinzone konnte auch nach dreistündiger Kataphorese im kleinen Kataphoreseapparat bei 1,8 Volt pro Zentimeter Spannungsabfall nicht beobachtet werden.

Das gleiche Bilirubin in wässriger Lösung bei pH von etwa 8,2 über Gelatine geschichtet zeigte keinerlei Diffusion in die Gelatine-Gallerte hinein. Dem Versuch entnehmen wir Folgendes:

Sowohl das Bilirubin wie das Eosin waren quantitativ an die Eiweißkörper des zirkulierenden Citratplasmas gebunden. 12 Minuten, nachdem das Bilirubin (HOMBURG) dem Durchströmungsblut zugesetzt war, erscheint es fast eiweißfrei im Urin der isolierten Niere; Urinprobe IV ist sogar völlig eiweißfrei bei gleich starker Gelbfärbung.

Die Farbstoffe, welche dem Plasma zugesetzt waren und mit demselben über Gelatine geschichtet wurden, zeigen die typische Diffusionskurve der Albumine, wie wir sie in den früheren Versuchen (vgl. S. 308) immer wieder gefunden hatten. Demgegenüber zeigen die Farbstoffe, die mit dem Urin ausgeschieden waren, die typische Diffusionskurve freier, ungebundener, höher disperser Farbstoffe. Sogar das Bilirubin, welches in wässriger Lösung nicht in die Gelatine eindrang, war im Urin offenbar höher dispers.

Wir konnten also an der isolierten Niere feststellen, daß das Nierenparenchym, welches als einziges überlebendes Gewebe zwischen dem Durchströmungs-Citratblut und dem abgesonderten Urin eingeschaltet war, die Bindung von Bilirubin und von Eosin an Plasma-Eiweiß lösen konnte.

Der gleiche Versuch wurde noch zweimal wiederholt, stets mit dem gleichen Ergebnis. Dadurch scheint mir ein *enges funktionelles Zusammenarbeiten zwischen der Niere und den Serumeiweißkörpern wahrscheinlich gemacht zu sein. Analog der Leber scheint auch die Niere eine Abladefunktion betreffs mancher an den Serumeiweißkörpern haftenden Substanzen zu haben.* Betrachten wir, wie wir es oben kurz andeuteten, auch das Hydratationswasser der Serumeiweißkörper als eine Vehikelladung derselben, dann finden wir ein ganz ähnliches Zusammenarbeiten der Serumeiweißkörper und der Niere bei der Wasserausscheidung; auch da hat die Niere ja nach H. SCHADE und seinen Mitarbeitern die Funktion, Wasser, welches an Serumeiweiß gebunden ist, abzapressen.

Möglicherweise sind dies jedoch keineswegs die einzigen Stellen im Organismus, wo an die Serumeiweißkörper gebundene Substanzen „abgehängt“ werden können. Unter schwer pathologischen Verhältnissen finden wir z. B. das Überspringen

des Kongorots von den Serumeiweißkörpern, an die es im strömenden Blute gebunden ist, auf Orte noch höherer Affinität, nämlich auf das Amyloid. Daher die von mir 1923 gefundene Vitalfärbung des Amyloids mit Kongorot. Auch in der Färbeschale zeigt Kongorot in wässriger Lösung sehr hohe Affinität zum histologischen Amyloidschnitt. Bei diesen Krankheiten ist allerdings außerdem das Bindungsvermögen der Serumeiweißkörper für saure Farbstoffe stark herabgesetzt (vgl. Abb. 12, S. 314).

Ob die von F. HOFF gemachten Beobachtungen an einem Patienten mit Dermographia elevata hierher gehören, ist zweifelhaft. HOFF fand, daß nach Kongorotinjektion bei diesem Patienten die durch mechanischen Reiz erzeugten Quaddeln leichte Kongorotfärbungen in der Haut hinterließen und schließt aus dem Austreten des kolloidalen Kongorots in das Gewebe auf eine gesteigerte Capillarpermeabilität. Unseres Erachtens ist der Durchtritt *isolierter* Kongorots durch die Capillarwände dabei noch nicht ohne weiteres bewiesen. Es wäre auch möglich, daß auf den sehr starken Gefäßreiz hin rotgefärbte Serumeiweißkörper durch die Capillarwände hindurchtraten und dann im Gewebe liegen blieben.

Notwendigkeit der Vehikelfunktion im Organismus (Länge der Capillarwege).

Wir hatten oben gezeigt, daß nicht nur *Fremdstoffe*, sondern auch *im Körper heimische* Substanzen an die Serumeiweißkörper gebunden werden. Es entsteht jetzt die Frage: *Ist die von uns angenommene Vehikeltätigkeit der Serumeiweißkörper wirklich etwas für den lebenden Organismus so grundlegend Wichtiges, daß man sie als Funktion eines so umfangreichen Organs, wie die Serumeiweißkörper es sind, gelten lassen kann?*

Das ist nun nach unserer Auffassung tatsächlich der Fall. Wie wir schon oben (S. 300) ausführten, macht das Vorhandensein von genau *eingepaßten Vehikeln* aus einer regellosen — vielleicht kreisförmig geschlossenen Flüssigkeitsbewegung erst einen *geordneten Transportmechanismus*. Das Einfügen von Vehikeln, die streng in bestimmte Wege der Blutbahn eingepaßt sind und ihre „Last“ nur an ganz bestimmte Zellen und Organe abgeben, macht „gezielte“ Transporte möglich. Wie wichtig das ist, mag folgende Überlegung klar machen: Nehmen wir an, irgendwo im Körper mögen kleine Mengen von Bilirubin, z. B. durch Blutzerfall, entstehen. Der spezifische Ausscheidungsort des Bilirubins ist die Leber. Ohne Vehikelmechanismus wären die Aussichten, daß das Bilirubin wirklich einigermaßen quantitativ zur Leber gelangte, sehr gering. Im Reagensglasversuch kann man zeigen, welch große Neigung das Bilirubin besitzt, von anderen Substanzen und Geweben adsorbiert zu werden, wenn es sich in eiweißfreier Lösung befindet; und bei der enormen Ausdehnung des Blutgefäßsystems hätte das Bilirubin sicherlich sehr reichlich Gelegenheit, irgendwo von Capillarwandungen adsorbiert zu werden. Wie riesenhaft dieses Capillarsystem des menschlichen Körpers ist, davon mögen einige Teilzahlen ein Bild geben: Nach KROGH haben allein die Glomeruluscapillaren der Nieren eines Menschen eine Gesamtlänge von etwa 50 km und eine Gesamtoberfläche von etwa 1,5 qm. Die Muskulatur eines kräftigen Mannes besitzt nach KROGH Capillaren in einer Gesamtlänge von 100 000 km (d. h. die 2½fache Länge des Erdumfanges) und mit einer Gesamtoberfläche der Capillarwandungen von 6300 qm. Für ein ungeschütztes Bilirubinteilchen wäre die Aussicht, zu seinem Bestimmungsort,

der Leber, zu gelangen, besonders gering; denn selbst wenn das Bilirubinteilchen durch besondere Zufälligkeiten tatsächlich vom Herzen aus sehr bald in Richtung auf die Leber vom Blutstrom fortgetragen wird, muß es in den meisten Fällen — ehe es in die Vena portae gelangt — schon den zwischen die Mesenterialarterien und die Wurzeln der Pfortader eingeschalteten Capillarapparat passieren; auch in diesem so vorgeschalteten Capillargebiet würde wiederum noch ein Teil des ungeschützten Bilirubins hängen bleiben. Gerade bei dieser Sonderstellung der Leber in einem Kreislauf für sich, der gewissermaßen „hinter“ das Mesenterial-Gefäßsystem geschaltet ist, leuchtet es ein, daß Stoffe, die trotz dieses Hindernisses ungestört zur Leber gelangen sollen, besonderer Vorkehrungen bedürfen. Da ist es nun sehr eindrucksvoll zu sehen, daß *so viele Stoffe, die wir in der Galle wiederfinden, während ihres Transportes in der Blutbahn ganz oder zu erheblichen Anteilen an die Serumeiweißkörper gebunden sind.* Nach HAMMARSTEN enthalten 1000 ccm Lebergalle folgende Stoffe:

Mucin und Farbstoffe	etwa	5,29 u.	4,29 g
Taurocholat	„	3,03 „	2,08 g
Gallensäuren und Alkalien	„	9,0 „	18,2 g
Glykocholat	„	6,27 „	16,16 g
Fettsäuren und Seifen	„	1,01 „	1,36 g
Cholesterin	„	0,63 „	1,6 g
Lecithin	„	0,57 „	0,65 g
Fette	„	0,61 „	0,96 g
Lösliche Salze	„	6,76 „	8,07 g
Unlösliche Salze	„	0,21 „	0,49 g

Weitaus die Mehrzahl dieser Substanzen finden wir nun wirklich während ihres Transportes in der Blutbahn an Serumeiweiß gebunden. Für viele Fremdstoffe (Farbstoffe, Salicylsäure) gilt dieselbe Regel.

Mit diesen Beobachtungen sind dann wohl wirklich die Hauptvorbedingungen festgelegt, die man von einem geregelten Vehikelsystem fordern kann. Durch die Bindung an das Vehikel bringen den betreffenden Substanzen weder die riesigen Capillargebiete des Gesamtorganismus, noch das dem Leberkreislauf vorgeschaltete Capillargebiet der Mesenterialgefäße die Gefahr der Ablenkung vom Wege zur Leber; sie hängen, auch wenn sie noch so oft im Körper kreisen müssen, ehe sie einmal zur Leber gelangen, fest am Vehikel — und nur in der Leber (evtl. auch in der Niere) können sie „abgehängt“ werden. Auch für Substanzen, die weniger als das Bilirubin zu Adsorptionsbindungen neigen, wird ein solcher Transport durch Vehikel sehr wichtig sein; er muß einer Vergeudung in den Capillargebieten vorbeugen. Der Organismus hat ja keinerlei Möglichkeit, durch einen gerichteten, „gezielten“ Blutstrom Substanzen direkt zu einem bestimmten Organ zu befördern; er kann nur so vorgehen, daß er die Durchmischung mit dem Gesamtblut zuläßt, aber die betreffende Substanz zunächst an Vehikel heftet, die an die Blutwege gebunden sind. Die die Leber passierende Plasmaportion wird dann jedesmal von den an ihr haftenden und dort ausscheidungsberechtigten Substanzen ganz oder teilweise befreit.

Es ist vielleicht auch kein Zufall, daß gerade an *den* Stellen, wo die Transport- und Verteilungsfunktion der Serumeiweißkörper aufhört, an den Abhängestationen, die typischen Orte für Steinbildung sich befinden (Gallensteine aus Cholesterin bzw. Bilirubin-kalk; Nierensteine).

Man könnte nun gegen diese Gedanken über die Wichtigkeit von Vehikeln einwenden, daß es doch zweifellos Substanzen gibt, die — obgleich lebenswichtig —

offenbar doch im Blutkreislauf *ohne Vehikel* umhergeführt werden. Z. B. CO_2 , deren Bindung an Vehikel nicht bekannt oder zweifelhaft ist. Das CO_2 unterliegt nun zunächst im Kreislauf ganz anderen Bedingungen wie z. B. das Bilirubin. Das Transportziel des CO_2 ist die Lunge, also ein Organ, welches zwangsläufig alle paar Sekunden von allen Teilen des zirkulierenden Blutes passiert wird. Da gibt es keine langen Nebenwege, welche zu CO_2 -Abgabe in anderen Organen führen könnten. Die Lunge, das Exkretionsorgan des CO_2 , liegt gewissermaßen im „Hauptstromkreis“, der alle Augenblicke von jedem Tropfen Blut passiert werden muß. Die Leber jedoch, das Exkretionsorgan — vielleicht auch Sekretionsorgan — z. B. des Bilirubins —, liegt im „Nebenschluß“. Eine auch nur annähernd so regelmäßige Passage aller Blutteile gibt es da nicht.

Bei den anderen nicht als Vehikelladung dienenden Substanzen handelt es sich wohl zum großen Teile um *ubiquitär notwendige Stoffe*, die nirgends als Fremdkörper wirken und bei denen eine *homogene Durchtränkung* des Blutes und der Gewebe, nicht aber *ein gezielter Transport* in Frage kommt. Weiterhin wird die Notwendigkeit eines Transportes durch Vehikel sehr davon abhängen, ob die betreffende Substanz starke Neigung hat, in das Gewebe zu diffundieren oder adsorptive Bindungen einzugehen. Welche besonderen Faktoren dabei eine Rolle spielen, ist noch gar nicht zu übersehen.

Änderung der Serumeiweißkörper wirkt sich als veränderte Ausscheidungsgeschwindigkeit vital eingespritzter Farbstoffe aus.

Wenn die Serumeiweißkörper nun wirklich solch große Rolle als Vehikel im Organismus spielen, dann müßte man erwarten, daß sehr große Änderungen im Bluteiweißbild auch zu sichtbaren Änderungen der Transportfunktion und der damit zusammenhängenden biologischen Erscheinungen führen. Das konnten wir, wie oben erwähnt, für den Transport des Kongorots tatsächlich feststellen. Von den Nephrosen wissen wir, daß bei ihnen ganz besonders starke Änderungen des Bluteiweißbildes sich finden: starke Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine; also eine erhebliche absolute Verminderung der Albumine, welche als Vehikel der sauren Farbstoffe anzusehen sind! Im Diffusionsversuch *in vitro* konnten wir dann nachweisen, daß tatsächlich das Nephrotikerserum saure Farbstoffe (Naphtholgelb S) sehr viel weniger stark bindet wie das Normalserum (statt 0,092% bis 0,045% Naphtholgelb bindet Nephrotikerserum nur etwa 0,01%). Dieses verminderte Farbstoffbindungsvermögen wirkt sich nun, ganz wie wir es nach unseren Vorstellungen erwarten müssen, dahin aus, daß der eingespritzte Kongofarbstoff beim Nephrotiker abnorm schnell aus dem Blute verschwindet (in einer Stunde zu 40—80% statt 12—20% normal [vgl. S. 315 und 316]). Das Kongorot wird eben offenbar wegen seiner abnorm lockeren oder nicht quantitativen Bindung an die Albumine nicht in der Blutbahn festgehalten, sondern geht im Capillargebiet Bindungen mit dem fixen Gewebe ein, die ihn schnell aus dem zirkulierenden Blute verschwinden lassen (ein solcher Nebenweg ist vielleicht das Auftauchen des Farbstoffes im Urin; vielleicht werden allerdings auch einfach kongogefärbte Albumine durch die Nieren ausgeschieden). Ganz ähnlich verschwand bei den oben geschilderten Leberdurchströmungsversuchen von N. VON JANCSÓ das kolloidale Metallsol sehr viel schneller aus der eiweißfreien wie aus der eiweißhaltigen Durchströmungsflüssigkeit (vgl. S. 364).

Einfluß von Serumeiweißkörpern auf die Verträglichkeit von Medikamenten und von Calciumverbindungen.

Von wie großem Einfluß die Transportfunktion der Serumeiweißkörper auch für klinische Krankheitsbilder sein kann, scheint für einen Spezialfall aus den Untersuchungen von KLINKE hervorzugehen: Sowohl bei Tetanie als auch bei kindlicher Nephrose findet sich Verminderung des Serumcalciums von 10 auf etwa 6 mg⁰/₀, während das Serumphosphat von 4 auf 6—8 mg⁰/₀ gesteigert ist. Trotz dieser schweren Abweichung von der Norm haben beide Krankheitsbilder fast keinen klinischen Zug gemeinsam. KLINKE führt dies auf Grund von Ultrafiltrationsversuchen darauf zurück, daß bei der Tetanie ein großer Teil der löslichen Calcium-Komplexsalze an Serumeiweißkörper adsorbiert seien; im Ultrafiltrat von Normalen und von Nephrotikern finden sich 4—5 mg⁰/₀, von Tetaniepatienten aber nur 2 bis 3 mg⁰/₀ Calcium. Durch diese vermehrte Bindung sei der Gehalt an frei verfügbarem lebenswichtigem Komplexsalz so vermindert, daß den Geweben zu wenig davon erreichbar ist.

Zu erwähnen wären hier auch die interessanten Beobachtungen von STORM VAN LEEUWEN über den Parallelismus von Verträglichkeit von Medikamenten und der *in vitro* nachweisbaren Bindung an Serumeiweißkörper; bei Salicylsäure zeigten die Überempfindlichen eine herabgesetzte Bindungsfähigkeit ihrer Serumeiweißkörper für Salicyl *in vitro*; die Atropin-resistenten Kaninchen haben in ihrem Serum besonders stark bindende Serumeiweißkörper gegenüber dieser Substanz. Bei seinen Bismutyltartraten beobachtete GIEMSA ebenfalls einen Parallelismus zwischen *in vitro* feststellbarer Bindung an Serumeiweißkörper und herabgesetzter Giftigkeit. LUSTIG und BOTTSTIBER glauben bei Seren von *Luespatienten*, die ja im allgemeinen sehr viel Jod vertragen können, besonders *ausgiebige Bindung von Jod* an Serumeiweiß beobachten zu können; bei den sehr *jodempfindlichen Basedow-Patienten* fanden sie umgekehrt *besonders geringe Jodbindung* im Serum. Sie arbeiteten allerdings, wie oben schon erwähnt, mit Fällungsmethoden.

Wenn nun die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper wirklich einen biologisch wichtigen Faktor darstellt, dann müßte man annehmen, daß sich diese Funktion auch den Transportnotwendigkeiten im Organismus anpaßt; d. h. daß z. B. möglicherweise die Notwendigkeit vermehrten Cholesterintransportes eine Globulinämie verursacht usw. In manchen Fällen scheint auch da schon nach unseren heutigen Kenntnissen ein gewisser Parallelismus vorhanden zu sein. Die klinisch besonders hervorstechenden Cholesterinämien bei Nephrosen und in der Schwangerschaft gehen auch gerade mit besonders hochgradiger Globulinämie einher. I. INOUE konnte bei Kaninchen durch Cholesterinfütterung eine Globulinvermehrung im Serum hervorrufen. Vielleicht ist auch die oft bei Ikterus zu beobachtende, mit niedriger Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten einhergehende Albuminämie, die schon ST. RUSZNYAK beschrieb, als eine Anpassung an Transportanforderungen aufzufassen; der Organismus würde zum Abtransport des Bilirubins, welches ja an die *Albumine* gebunden wird, reichlich Albumine als Vehikel einschwebmen. Oft beeinflussen komplizierende Entzündungsvorgänge (z. B. bei Cholecystitis und Cholelithiasis) oder zerfallendes Krebsgewebe das Bluteiweißbild in entgegengesetzter Richtung. Bei den reinen Ikterusfällen findet man diese Albuminämie (verbunden mit starkem

Farbstoffbindungsvermögen für Naphtholgelb) sehr häufig; ganz besonders hochgradig scheinen sie bei Icterus haemolyticus zu sein. Das geht auch deutlich aus dem Diagramm (Abb. 12, S. 314) hervor. Gerade an den Ikterusfällen kann man aber gut sehen, wie kompliziert die Transportverhältnisse liegen; bei manchen Ikteruspatienten mit gleichzeitiger Hypercholesterinämie müßten sowohl Albumine (für das Bilirubin) wie Globuline (für den Cholesterintransport) eingeschwemmt werden. Welcher von diesen antagonistischen Einflüssen die Oberhand gewinnt und das Bluteiweißbild maßgebend gestaltet, ist dann natürlich klinisch schwer zu analysieren.

Die pathologischen Änderungen der Serumeiweißkörper lassen sich in manchen Fällen auffassen als Ausschwemmung oder Bildung von Vehikeln zum Abtransport von bestimmten Substanzen (Cholesterin, Bilirubin, lipoidähnliche Substanzen).

Am Farbstoffmodell des Sudanrots sahen wir im Kataphoreseversuch, wie gut der Globulin-Cholesterin-Komplex lipoidlösliche Substanz aufnehmen und bei der Wanderung im elektrischen Feld mit sich führen kann. Wahrscheinlich durch Vermittlung des gebundenen Cholesterins kommen die Globuline also als *Transportmittel* auch für *lipoidlösliche Substanzen* im Blute in Frage. Damit erweitern sich die Transportmöglichkeiten der Serumeiweißkörper noch wesentlich. Vielleicht beruht die bei so sehr vielen Krankheiten zu beobachtende Hyperglobulinämie (Linksverschiebung der Serumeiweißkörper) auf der Notwendigkeit, lipoidlösliche Toxine zu binden und abzutransportieren. Diese Vorstellung ist zunächst natürlich nur eine Denkmöglichkeit, die noch gründlicher experimenteller Prüfung bedarf; sie scheint mir aber doch a priori viel mehr Wahrscheinlichkeit zu haben als die immer wiederholte These von der Globulingenese durch Eiweißzerfall. Im Spezialfalle der Schwangerschaft ist mit der Vorstellung eines besonders starken Eiweißzerfalles als Ursache der Globulinvermehrung, wie schon oben erwähnt, besonders wenig anzufangen. Ein erheblicherer Eiweißzerfall ist dabei absolut nicht bewiesen; die wenigen Placentarzotten, die als Ursache der ABDEHLDENSCHEN Reaktion angegeben werden, kommen als Quelle der Globulinvermehrung nicht in Frage. Bei einer wirklich deutlichen Globulinvermehrung müßte es sich doch um *recht erhebliche Einschmelzungen von Gewebe* handeln. Ein Anstieg der Globuline um 1 $\frac{0}{0}$ würde z. B. bei einer Plasamenge von 2500 ccm rund 25 g Eiweißstickstoffsubstanz, d. h. rund 175 g zerfallenen lebenden Gewebes entsprechen. Wo so viel lebendes Gewebe bei einer Schwangeren zugrunde gehen soll, ist völlig unklar, zumal da — um den veränderten Bluteiweißspiegel aufrecht zu erhalten — ja immer wieder noch mehr Körpereiwweiß abgebaut werden müßte. Noch unmöglicher ist die Gewebsabbauhypothese bei der Menstruation; der gesamte Uterus wiegt ja nur 60—80 g! Man muß sich über den gewöhnlichen physiologischen Eiweißzerfall hinaus immer wieder vor Augen halten, welche großen Mengen Organeiwweiß zugrunde gehen müßten, um in den etwa 2500 ccm Plasma eine meßbare Änderung des Bluteiweißbildes hervorrufen zu können. Schon rein der Größenordnung nach werden in weitaus den meisten Fällen Abbauprodukte gar nicht in Frage kommen können als Quelle des Globulinzuwachses (vgl. T. GEILLs Nephrosefall S. 295). Anders ist es, wenn man die Änderung des Bluteiweißbildes als Anpassung an Transportnotwendigkeiten betrachtet. Zweifellos bestehen gerade in der Schwangerschaft ganz

besonders veränderte Transportnotwendigkeiten: Erstens ist ein *neues* zu ernährendes und zu versorgendes *Zentrum* im mütterlichen Organismus entstanden, der *Fetus*; interessanterweise hat der Fetus ein dem mütterlichen Serum etwa reziprokes Bluteiweißbild (Albuminämie!); zweitens entstehen in der Schwangerschaft zweifellos mannigfache Toxine; das kann man nach den klinischen Erscheinungen unbedingt annehmen. Der möglichst schnelle und unschädliche Abtransport dieser Toxine könnte ebenfalls besondere Vehikelanforderungen notwendig machen. Quantitative Nachrechnungen, ob der Globulinanstieg diesen Transportnotwendigkeiten entspricht, sind natürlich noch völlig unmöglich; wir wissen gar nicht, wieviel von der oder jener Substanz oder eines Toxins z. B. von einem Gramm Globulin gebunden werden kann; zweifellos aber sehr viel weniger wie sein Eigengewicht beträgt! Damit kommen wir denn auch in Größenordnungen, die mit dem klinisch Beobachteten viel besser übereinstimmen. Die höchsten Globulinwerte finden wir im Serum von Pferden, die zur Diphtherie-Antitoxin-Produktion gebraucht werden (REYMANN). Andererseits werden bei sicher vorhandenem starkem Eiweißzerfall im Körper gewiß auch viele toxisch wirkende Substanzen entstehen, die abtransportiert werden müssen, sodaß das häufige Zusammentreffen von Eiweißzerfall und Änderung des Bluteiweißbildes auch durch diese Auffassung vom Vorliegen eines Toxinabtransportes zu erklären wäre.

Auch eine andere bisher rätselhafte Erscheinung scheint mir mit der Transportfunktionshypothese viel besser erklärt zu sein wie mit der Hypothese vom Eiweißzerfall: Man weiß, daß bei vielen mit schwerster *Kachexie* einhergehenden Krankheiten kurz vor dem Tode der Bluteiweißspiegel absinkt, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Albumin-Globulin-Quotient etwas normaler wird; der Eiweißzerfall ist aber nun z. B. bei einem Phthisiker im Endstadium gewiß nicht geringer geworden, aber die Produktionsfähigkeit von Schutz- und Transportstoffen scheint erschöpft zu sein, genau so, wie dann oft auch die Leukocytenproduktion darniederliegt. Als Erschöpfungszustand einer aktiven Zellproduktion ist diese bei extrem Kachektischen zu beobachtende Erscheinung viel besser zu erklären wie als angebliches Nachlassen des Zerfalls von Gewebeweiß.

Mit der Auffassung einer Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper ist es auch gut vereinbar, daß die Serumeiweißkörper in solch *hoher Konzentration* im Blute (viel höher als im Gewebssaft) kreisen. Es ist gewiß nur natürlich, daß die Vehikel sich auf den Hauptverkehrsadern zusammendrängen und in hoher Konzentration zu finden sind im *Gegensatz zu den stagnierenden Säften* (Liquor, Kammerwasser [vgl. S. 302]).

Die Kohlenoxydvergiftung scheint ein Beispiel einer typischen „Vehikelkrankheit“ zu sein.

Sicherlich gibt es *Krankheiten, deren primärer Angriffspunkt die biologischen Vehikel sind*. Das beste Beispiel ist die *Kohlenoxydvergiftung*. Die roten Blutkörperchen, die Vehikel des Sauerstofftransportes, sind zum großen Teil untauglich geworden, Sauerstoff in lockerer, biologisch brauchbarer Bindung zu transportieren und an den Bedarfsstellen abzugeben; trotz guter mechanischer Flüssigkeitszirkulation ist der Sauerstofftransport völlig ungenügend. Eine ungefähre

Parallelerscheinung dazu an den Bluteiweißkörpern wäre, wenn KLINKEs Anschauungen richtig sind, die Tetanie; auch da Veränderung der Vehikel (nämlich der Serumeiweißkörper, welche das komplexe Calcium zu fest binden, so daß dem Organismus zu wenig freies komplexes Calcium zur Verfügung steht).

Über die *Art der Bindungen zwischen Serumeiweißkörpern und Substrat* wissen wir nichts Sicheres, sie scheint in manchen Fällen durch Gallensäuren zu sprengen zu sein (vgl. S. 311); sie ist vielleicht von Fall zu Fall sehr verschiedener Art. Nur ein experimenteller Befund könnte vielleicht von Bedeutung sein. Aus der Formel von DEBYE und HÜCKEL sahen wir, daß die Wanderungsgeschwindigkeit bei gleichbleibender flüssiger Phase hauptsächlich von dem ζ -Potential der Teilchen abhängt. Der Umstand, daß sich durch Farbstoffbindung die Wanderungsgeschwindigkeit der Albumin-Grenze im Kataphorese-Apparat gar nicht ändert, könnte daran denken lassen, daß die Eiweißteilchen die Farbstoffteilchen umhüllen; eine völlige Bedeckung der Eiweißteilchen mit Farbstoff kann jedenfalls nicht vorliegen, denn dann müßte das ζ -Potential und mit ihm die Wanderung der Serumeiweiß-Grenze sich wesentlich ändern.

Wenn unsere Kenntnisse über die transportierten Stoffe weiter fortgeschritten sind, wird man vielleicht noch andere *Transportmittel-Krankheiten* kennenlernen.

Das wäre neben rein theoretischen Erkenntnismöglichkeiten nicht ganz ohne praktisches Interesse; bei der heutigen Technik der Bluttransfusion kämen für solche „Vehikel-Krankheiten“ sehr wohl Bluttransfusionen in Frage; es ist nicht einzusehen, weshalb nur fehlende *zellige* Vehikel durch Transfusionen ersetzt werden sollen und nicht auch Serumeiweißkörper.

Von solchen praktischen Ergebnissen sind wir jedoch noch sehr weit entfernt. Es wäre völlig verfrüht, jetzt z. B. Bluteiweißbilder an Hand von klinischen Krankheitsbeobachtungen deuten zu wollen. Wir müssen deshalb auch zunächst darauf verzichten, die den Diagrammen (Abb. 2, 3 u. 12) zugrunde liegenden klinischen Tabellen irgendwie im einzelnen für oder gegen die vorgetragenen Gedankengänge auszuwerten; aus Platzmangel konnten sie nicht in der beabsichtigten Form mitabgedruckt werden. Eventuellen Interessenten stehen Durchschläge der Tabellen zur Verfügung.

Anneliden und andere niedere Tiere haben statt zellulärer Vehikel für den Sauerstofftransport flüssiges ungeformtes Hämoglobin im Blute. Vehikel-Funktionen sind also keineswegs unbedingt an die Existenz zellulärer Elemente gebunden.

Schließlich sei hier noch kurz erwähnt, daß es Tiere gibt, deren Sauerstofftransport nicht durch rote Blutzellen geschieht, sondern durch flüssiges Hämoglobin; es sind dies die Regenwürmer, die Hirudineen, Chironomus sowie besonders die meisten Anneliden. Es ist also keineswegs ein Novum in der Natur, daß wichtige Transportfunktionen nicht von mikroskopisch sichtbaren Zellen, sondern von ultramikroskopischen Eiweißteilchen erfüllt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Über die *Entstehung* der Bluteiweißkörper wissen wir nichts Bestimmtes. Die MOLLschen Anschauungen (direktes Entstehen aus dem Nahrungseiweiß) werden nach der vorliegenden Literatur abgelehnt. Die HERZFELD- und KLINGERSche

Hypothese von der Entstehung der Bluteiweißkörper aus dem Eiweiß zerfallener Zellen wird ebenfalls abgelehnt; der hohe Eiweißgehalt des zirkulierenden Plasmas ist mit der Auffassung der Bluteiweißkörper als Abbauprodukte nicht zu erklären, ebensowenig die schnelle Regeneration des Bluteiweißes nach Blutentziehung. Besonders die letztere Tatsache spricht für eine *aktive, regulierbare* Produktion der Bluteiweißkörper.

Auffallend hohe und von der sonst bei krankhaften Zuständen beobachteten Streuung abweichende Serumeiweißwerte finden sich oft im Serum von *Myelom*-patienten (sehr hohe Gesamteiweißwerte, extreme Globulinämie).

Die Entstehung der Serumeiweißkörper ist zu wenig bekannt, um einen Hinweis zu geben betreffs ihrer Funktion.

Durch eigene Farbstoffdiffusionsversuche in Gelatine-Gallerte konnte gezeigt werden, daß die Serumeiweißkörper Farbstoffteilchen binden und daß diese sich dann in ihrem Diffusionsvermögen genau so verhalten wie die Serumeiweißteilchen selbst. Sogar grobdispersen, an sich nicht diffusiblen Farbstoffteilchen wird (wahrscheinlich nach Peptisierung) ebenfalls das Diffusionsvermögen der Serumeiweißkörper erteilt. *Farbstoffen verschiedenster Dispersität wird also durch Serumzusatz gleiches Diffusionsvermögen gegeben.*

In gleicher Weise wird die *Wanderung im elektrischen Feld* beeinflusst. Zusatz von Serum verleiht — sogar entgegengesetzt geladenen! — Farbstoffteilchen gleiches anodisches Wanderungsvermögen.

Die Serumeiweißkörper sind also imstande, zwei grundlegende physikalische Eigenschaften (Diffusionsvermögen und Wanderung im elektrischen Feld) zu „uniformieren“ — mögen diese Eigenschaften in rein wässriger Lösung auch noch so verschieden untereinander und von der des Serums sein.

Aber nicht nur für künstliche Farbstoffe, *sondern auch für im Körper heimische Substanzen* gilt diese bindende und umgestaltende Fähigkeit des Serums.

Die bisher vorhandenen und angewandten Trennungsmethoden zum Nachweis von Bindungen an die Serumeiweißkörper werden kritisch besprochen; nur solche Methoden können zur Beurteilung von biologisch wichtigen Bindungen an die Serumeiweißkörper herangezogen werden, welche die Serumeiweißkörperstruktur möglichst vollständig intakt lassen, wie z. B. die Vivodialyse, Kompensationsdialyse, Ultrafiltration und in geeigneten Fällen auch die potentiometrische Messung. Aber auch bei diesen Methoden sind mancherlei Einwände möglich.

Es ist methodisch nicht angängig, den *Liquor cerebrospinalis* als fertiges, natürliches Vivodialysat des zirkulierenden Plasmas anzusehen.

Es wird eine neue Trennungsmethode zum Nachweis von an Serumeiweiß gebundener und freier Substanz angegeben. Sie beruht auf dem Vorgang der Kataphorese im MICHAELISSchen Apparat (abgeändert nach THEORELL). Bei der Kataphorese ordnen sich die Teilchen eines Gemisches nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit an: Die am schnellsten wandernden Teilchen finden sich allein in der vordersten Wanderungszone, dahinter lassen sich auch die am zweitschnellsten wandernden Teilchen nachweisen usw. Diese *Entmischung durch Kataphorese* gestattet es auch, durch Capillarentnahmen festzustellen, welche Substanzen sich streng an die Wanderungsgeschwindigkeit bestimmter Serumeiweißfraktionen halten. So können in schonender Weise auch lockere Bindungen an die Serumeiweißkörper nachgewiesen werden.

In Diffusionsversuchen und in Kataphoreseversuchen wird gezeigt, daß auch hochgradig ikterisches Serum das Bilirubin in quantitativ an die Albumine gebundener Form enthält.

In weiteren Kataphoreseversuchen wird gezeigt, daß im nicht lipämischen Serum das *Cholesterin* genau mit der Globulingrenze wandert. Man kann sich deshalb den Weg des Cholesterins und der Globuline sehr gut durch Anfärben mit dem Fettfarbstoff Sudanrot III markieren.

In einem solchen Serum können dann die Albumine durch kleine Naphtholgelbzusätze gelb, die Globuline durch das an ihnen haftende Cholesterin sudanrot gefärbt werden, so daß man die Wanderung beider Serumbestandteile im Kataphorese-Apparat gut verfolgen kann. Auch das Cholesterin ist — mindestens zum Teil — an Serumeiweißkörper, und zwar an Globuline gebunden; die unveränderten Albumine binden kein Cholesterin.

In auffallend regelmäßiger Weise sind alle Substanzen, die an die Serumeiweißkörper gebunden werden, in der Galle eiweißfrei wiederzufinden. Die *Leber* scheint das Hauptorgan zu sein, welches die Bindung an die Serumeiweißvehikel löst und die Stoffe eiweißfrei ausscheidet.

In ähnlicher Weise arbeitet auch die *Niere* mit den Serumeiweißkörpern zusammen. Auch sie ist, wie im STARLINGSchen Herz-Lungen-Nieren-Versuch gezeigt werden konnte, imstande, z. B. gebundenes Bilirubin und Eosin von den Serumeiweißkörpern abzulösen und eiweißfrei auszuscheiden.

Es werden eine Reihe von klinischen, pharmakologischen und allgemein biologischen Tatsachen angeführt, die für eine wichtige *Transport- und Verteilungsfunktion der Serumeiweißkörper* sprechen. Es lassen sich aus der Literatur und aus eigenen Versuchen eine Anzahl von Fällen aufzeigen, wo eine in vitro nachweisbare verminderte Bindung von Stoffen an die Serumeiweißkörper zu erheblichen Störungen in der Ausscheidung dieser Stoffe aus der Blutbahn (z. B. Kongorot beim Nephrotiker) führt. Evtl. kann sich auch eine ähnliche Änderung der Bluteiweißkörper in einer veränderten biologischen Reaktion des Gesamtorganismus auf bestimmte Stoffe (Salicyl, Atropin, Pilocarpin, Calcium bei Tetanie u. a. m.) auswirken.

Ähnlich wie die roten Blutkörperchen Vehikel für den Sauerstofftransport darstellen, scheinen die Serumeiweißkörper mit ihrer viel größeren Oberfläche wichtige Vehikelfunktionen von vielleicht noch viel mannigfaltigerer Art im Organismus zu besitzen. Vielleicht treten sie auch in nahe funktionelle Beziehungen zu dem Reticuloendothel.

Der Rockefeller-Stiftung, welche mir ein Studienjahr in Leipzig ermöglichte und mich bei der Ausrüstung des hiesigen Laboratoriums unterstützte, sage ich auch an dieser Stelle meinen Dank.

VI. Der gangränöse Lungenabsceß¹.

Von

F. SERIO - Palermo.

Mit 7 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	377
Einleitung	384
Ätiologie	386
Bakteriologie	397
Pathogenese	401
Pathologische Anatomie	404
Klinisches Bild und Symptomatologie	407
Das Stadium des Durchbruchs in den Bronchus	410
Das Stadium der Entleerung durch den Bronchus	411
Entwicklungstypen	412
1. Die fortschreitend-gangränöse, subakute, akute und perakute Form	413
2. Die akute, umschriebene gangränös-abszedierende Form	414
3. Die akute rezidivierende Absceßform	417
4. Die chronisch-rezidivierende Form	419
5. Die extrem-chronische Form	421
6. Die pseudopleuritische Form	424
7. Der bronchiektatische Absceß	426
Diagnose	429
Differentialdiagnose	435
1. Parenchymherde	435
2. Bronchiale Affektionen	437
3. Abgekapselte Pleuritis	438
Therapie	439
1. Innere Behandlung	441
a) Antiseptica und Balsamica	441
b) Chemotherapie	442
c) Salvarsanbehandlung	444
d) Serotherapie	446
e) Vakzinetherapie	447
2. Kollapstherapie	448
a) Künstlicher Pneumothorax	448
b) Phrenicusdurchschneidung, — Phrenicusexairese	455
c) Plombierung	457
d) Thorakoplastik	457
3. Eingriffe am Herd selbst	458
4. Durstkur	461
5. Lagerungsdrainage	461
6. Bronchoskopische Aspiration	461

¹ Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Universität Palermo (Direktor: Professor M. ASCOLI). — Übersetzt von Dr. GÜNTHER WOLF-Berlin.

Literatur.

- ACHARD et ROUILLARD: Gangrène pulmonaire consécutive à une contusion thoracique. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19. Juni 1914.
- ADIDA: Contribution à l'étude des spirochetes bronco-pulmonaires. Thèse de Paris 1928.
- ALARG, P.: Acta med. scand. (Stockh.) 1927.
- ALARY, P.: Contribution à l'étude de la phrénicectomie. Thèse de Paris 1926.
- ALBACHT: Über Salvarsanbehandlung bei Lungengangrän ohne Nachweis von Spirochäten und fusiformen Stäbchen. Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 82.
- ALLEN: Etiology of abscess of the Lung. Arch. Surg. 16 (1928).
- ALESSANDRI e VISANI: Lesioni suppurative gangrenose del polmone in relazione ad infezioni tonsillari. Riv. Clin. med. 1929, No 9.
- ALSBERG: Zur Behandlung der Lungengangrän mit Neosalvarsan. Dtsch. med. Wschr. 1920, 797.
- AMANDRUT: Soc. méd. Hôp. 12. Nov. 1920.
- AMEUILLE: Cancer pulmonair à forme d'abcès. Soc. Med. Hôp., 27. Juli 1923.
— et TEISSIERE: Le pneumothorax artificiel dans la gangrène pulmonaire. Soc. méd. Hôp. 24. Juli 1925.
- ANDRAL: Clin. méd. Mal. Poitr. 1844.
- ANTONUCCI: Un cas de gangrène pulmonaire aiguë circonscrite guéri par le pneumothorax artificiel. Riv. osped. Roma 1916, 745.
- ARCHIBALD: The value of iodized oil on diag. of pulm. infection. Arch. of Surg. (Chicago). Jan. 1927, 206.
- ARDIN-DELTEIL et MAURICE RAYNAUD: Splenopneumonie et pleurésie interlobaire. Paris méd. 12. Juni 1920.
- ARMSTRONG et GASKELL: Mecanisme de l'infection pneumococcique J. of path. 24, 369. Edinburg 1921.
- ARNHEIM: Zit. nach KOURILSKY.
- ASCHNER: The pathology of Lung suppurations. Ann. Surg. 25, 321 (1922).
- ASSMANN: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1929.
- AUMADRUT: Abcès du poumon septicémique traité avec succès par les pneumothorax artificiel. Soc. méd. Hôp., 12. Nov. 1920.
- BASCH: Behandlung der Bronchiektasien im Kindesalter. Wien klin. Wschr. 1930, Nr 2.
- BAZOUGE: Contribution à l'étude de la gangrène du poumon. Thèse de Paris 1925.
- BECHER, E.: Über Erfolge der Neosalvarsanbehandlung bei Lungengangrän und chronischer Bronchitis nach Influenza. Med. Klin. 1920, 336.
- BECLERE et GUISEZ: Suppuration gangrèneuse intrapulmonaire. Guérison Radiodiagnostique par injection intrabronchique. Soc. méd. Hôp. 1910, 390.
- BERGMANN: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 31, 165.
- BERNARD, PATOUREL, DECOMT et LOUVET: Presse méd. 1931, No 34, 624.
- BERNARDI: Le suppurazioni polmonari ed i vari metodi di cura. Giorn. Clin. med. 1929, No 3.
- BESANÇON et ETCHECOIN: Soc. Biol., 17. Jan. 1925 u. 6. Jan. 1926.
— et JACQUELIN: Les grands abcès du poumon à pyogènes. Formes anatomocliniques, pronostic et traitement. Paris méd. 1929, No 7.
— JACQUELIN et CELICE: Abcès du poumon à staphylocoques dorés. Guérison par l'auto-vaccinothérapie. Soc. méd. Hôp. 23, 1 (1927).
— — — Abcès du poumon à pneumocoques. Guérison sans traitement. Soc. méd. Hôp., 28. Jan. 1927.
— et DE JONG: Formes cliniques et pathogénie de la gangrène pulmonaire. Rapporte au 18. Congr. franc. Méd. Nancy.
— MOREAU ETCHEGHOIN et BERNARD: Forme chronique de la gangrène pulmonaire. Présence de spirochotes dans lésion gangrèneuse. Soc. méd. Hôp., 26. Nov. 1926.
- BONNAMOUR et BADOLLE: Radiodiagnostic par le Lipiodiol. Paris: Masson et Co. 1930.
- BADOLLE et GAILLAND: Le radiodiagnostic dans les affection broncopulmonaire par le lipiodol. L'expans. Sci. franç. 1920 I.
— et GRANDMAISON: Pneumothorax au cours d'un abcès du poumon du à cancer de l'oesophage. Soc. méd. Hôp. Lyon, 24. Nov. 1925.

- BRAUER: Ein Fall von Lungenabsceß, Spontanheilung. Münch. med. Wschr. 15. April 1910.
- BRICHOTEAU, F.: Contribution à l'étude du traitement des abcès du poumon. Thèse de Paris 1927.
- BRONGNIART: Formes cliniques de la gangrène pulm. Thèse de Paris 1927.
- BROWN: Quelques erreurs dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Bull. Hopkins Hosp. April 1914.
- BRULE, LAPORTE et RAGU: Deux cas d'abcès pulmonaire non amibien rapidement amélioré par le traitement émetinique. Presse méd. 1929, No 45.
- BRUNETTI: Sur 2 cas de gangrène pulmonaire guéris par la méthode des injections intratrachéales. Riv. Clin. med. Venezia 1913.
- BRUNING: Dtsch. med. Wschr. 1919, Nr 27.
- BUDAY: Histologische Untersuchungen über die Entstehungsweise der Lungengangrän. Beitr. Path., Jena 1910.
- BUCHER: Abscess of the lung. A bacteriologic study based on 118 cases. Amer. J. med. Sci. 1930, Nr 3.
- BURREL, L. S.: Treatment of lung abscess. Brit. med. J. 1930, Nr 3609.
- BYKOWA: Zur Ätiologie der Lungengangrän. Virchows Arch. 258, 617 (1925).
- CANNAVÓ: La clinica medica italiana 72, 21 (1931).
- CAPELLE: Einiges zur Frage der postoperativen Thromboembolie. Beitr. klin. Chir. 119 (1920).
- CASTEX, M.: Gangrena en una sífilis pulmonar. Prensa méd. argent. 18 (1917).
- HEINDEREICH et REPOTTON: Traitement d'un abcès gangréneux. Acad. Méd., 9. Febr. 1926, 131.
- — — Le salvarsan intratrachéal dans les pneumopathies fétides. Acad. Méd., 9. Febr. 1926.
- CAUSSADE et JOLTRAIN: Les hémorragies au cours de la gangrène pulmonaire. Bull. méd. 1908.
- et TARDIEU: Nôtes histologique sur la gangrène pulmonaire. Soc. méd. Hôp., 30. Juli 1926.
- — — Gangrène pulmonaire à évolution prolongée. Soc. méd. Hôp., 30. Juli 1926.
- — — Grippe maligne avec complications pulmonaires nécrotiques et puriformes. Soc. méd. Hôp., 18. Juli 1919.
- et ROSENTHAL: Un cas de gangrène pulmonaire traitée par la lardage des poumons. Soc. méd. Hôp., 13. April 1923.
- CHANDLER: Treatment of lunge abscesse. Brit. med. J. 1930, Nr 3609.
- CHARCOT: Les pneumonies chroniques. Thèse d'Aggrégation 1860.
- CHEVALIER-JACKSON: Infections chroniques non spécifiques du poumon. J. amer. med. Assoc. 92, Nr 10, 729 (September 1926).
- CHANDLERES and YONG: Lipiodol in pulmonary diagnosis. Brit. med. J., 5. Febr. 1927, 228.
- CLARK: Pulmonary abscess following tonsillectomy. Boston med. J., 31. Mai 1923.
- CLENDENNING: Abcès pulmonaire après la tonsillectomie. J. amer. med. Assoc. 70, Nr 14, 3. April 1920.
- The cause of abscess of the lung after tonsillectomy. J. amer. med. Assoc. 74 (1920).
- COHEN, V.: La médication arsenicale dans le traitement de la gangrène pulmonaire. Thèse de Paris 1925.
- COHN: Abscess of lung. New Orleans med. J. 77, Nr 12 (Juni 1925).
- CONNEAU: Abcès du poumon. Pneumothorax thérapeutique. Thèse de Paris 1924.
- Le pux thérapeutique dans les abcès du poumon. Jouve ed. 1924.
- CORDIER, PALLIARD et GAUDRON: Abcès du mort poumonique au 12 jour. Soc. Nat. et Soc. Lyon, 20. Juni 1923.
- COURCOUX et DESPLAS: Un cas de gangrène pulmonaire à forme prolongée. J. Méd. et Chir. part., 10. Jan. 1926.
- — Suppuration chronique ancien du poumon droit, pleurolyse. Guérison maintenue depuis six ans. Soc. de Chir. 1926, 1022.
- et LELONG: Revue de la Tbc. 1923.
- COURMONT et BOISSSET: Associations microbiennes dans la tuberculose. Bull. Soc. Méd., 15. Mai 1923.

- COYON et OUMANSKY: Abscès gangréneux du poumon. Soc. méd. Hôp., 5. März 1926.
- CURSCHMANN: Salvarsanbehandlung der Lungengangrän. Med. Klin. 1922, 1200.
- DELAMARE: A propos d'indénification des spir. bronch. Soc. de Biol. 1, 26.
— Indénification des spir. bronch. Acad. méd., 11. Mai 1926.
— Spirochètes respiratoires stomatogènes. Paris: Masson & Co. 1924.
- DELBET: Le traitement chirurgical de la dilatation bronchique. Soc. de Chir. 1922, No 13, 253.
- DEMANDRE: De la gangrène pulmonaire. Thèse de Paris 1877.
- DENECHAN: Pneumotorax artificiel et gangrène pulmonaire. Bull. méd. 1922, No 13, 253.
- DESPLANS: Tuberculose et gangrène pulmonaire. Thèse de Lyon 1924.
- DEUTSCH: 40. Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
- DE VERBIZIER et LOISELEUR: Gangrène pulmonaire traitée e guerie par le pnx. artificiel. Soc. méd. Hôp., 6. Dez. 1918.
- DIEULAFOY: La Pleurésie interlobaire. Clin. méd. 3. Paris: Masson & Co. 1900.
- DORENDORF: Med. Klin., 7. Sept. 1924.
- DUFOUR: C. r. Soc. méd. Hôp., 29. Jan. 1926.
- DUMAREST: A propos du traitement de la gangrène pulmonaire. Gaz. Hôp. 38 (1922).
- EDEL: Med. Klin. 1929.
- EFIFANTO: Un caso di gangrena polmonare guarito con pnx. artificiale. Ann. Clin. med. e Med. spec. 7 (1916).
- FEULARD: Forme pseudotuberculose avec signes de gangrène. Ann. de Dermat., 18. März 1883.
- FIESSINGER et OLIVER: Abscès gangréneux du poumon exploré par l'injection de lipiodol lourd et léger. Soc. méd. Hôp., 30. April 1926.
- FLAUM: Le sérum antigangréneux dans le traitement de la gangrène pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris 37 (1926).
- FONTAIN, J.: L'oléothorax. Masson éd 1929.
- FORLANINI: Un caso di ascesso polmonare datante da sei anni e felicemente curato col pneumotorace artificiale. Gaz. med. Torino 1919.
- FORTUNATO: Un caso di ascesso del polmone da associazione fuso-spirillare di Vincent. Fol. med. (Napoli) 17 (1928).
- FRAENKEL et KISSLING: In MOHR u. STAEHELIN, Bd. 2.
- GAILLARD et PIQUE: Gangrène circonscrite du poumon. Guérison par pneumotomie. Soc. méd. Hôp. 1919, 465.
- GINDRAUD: Tuberculose et gangrène pulmonaire. Thèse de Paris 1929.
- GIRARD: Gangrène pulmonaire à poussées successiv. Thèse de Paris 13, No 279 (1923).
- GLOWACKI: The Laryngoscope 1913, 33.
- GRAHAM, E. A.: Zbl. Chir. 1925, 1690.
— Cautery suppuration. Arch. Surg. Chicago 1925, 392, 418.
— Recent phases of thoracic surgery. J. amer. med. Assoc. 23. Juni 1925.
— Traitement de l'abcès du poumon. Ann. Clin. med. e Med. sper. 4, 926—933 (1926, Mai).
— Lung suppuration; cautery pneumectomy. Ann. Surg. Aug. 1927.
— The broncoscopy and surgical treatments of pulmonary suppuration. Amer. Rev. Tbc. 1928, 1.
- GRASSO: Sul problema dei portatori di entomoeba histolytica. Policlinico, sez. prat., 1931
- GRAVIER et MORENAS: Évolution à la peau d'un abcès pulmonaire. Soc. méd. Hôp. Lyon, 6. Nov. 1923.
- GREGOIRE: Discussion sur le traitement des suppurations pulmonaires. Soc. de Chir., 27. Okt. 1926.
- GROBER: Ballenger discases Nose. Philadelphia: Throat and Ear 1914.
- GROSS: Traitement de la gangrène pulmonaire par le Salvarsan. Münch. med. Wschr. 1918, 869.
- GUISEZ: Les injections massives intra-bronchiques en particuliers dans la gangrène pulmonaire Bull. Acad. Méd. Paris 1914, 517.
- HALBEY: Ther. Mh. 24, H. 12.
- HARKAVY: Aspiratory abscess of the lung. Arch. int. Med. 1929, 43.
- HEDBLOM: The surgical treatment for acute pulmonary abscess and chronic pulmonary suppuration with a special reference to the post tonsillectomy type. J. amer. med. Assoc. Chicago 1924.

- HEDBLÖM: Illinois med. J. 1925.
 — Diagn. a treatment of bronch. dilatation. J. amer. med. Assoc. 1927.
- HERB: J. amer. med. Assoc. 1912, 79.
- HIRSCH: Behandlung von Lungenabsceß und Bronchiektasien mit Salvarsan. Ther. d. Gegenw. 1920.
- HOUZEL et SEVESTRE: Un cas de gangrène pulmonaire guérie par le sérum antigangrénaux. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1920, 1325.
- IZAR: L'amebiasi, Tome 2.
- JACOB: Gangrène pulmonaire chronique guérie après huit mois de collapsothérapie. Soc. méd. Hôp., 11. Juni 1926.
- JACQUELIN: Sur la curabilité des suppurations putrides du poumon; utilité du pneumothorax artificielle. Presse méd. 1931, No 40.
- JAGNOW: Cura dell'ascenso polm. non amebico coll'emetina. Ann. Med. nav. e colon. 1923, No 2.
- JAKOBÆUS: Acta med. scand. (Stockh.) 1927.
- JONG, DE et BARREAU: Article „Abcès du poumon“ in traité de Pathologie médical. GILBERT et CARNOT 1926.
- JOLTRAIN: Origine sanguine des pneumonies et broncho-pneumonies. Thèse de Paris 1911.
- KINDBERG, L.: Les abcès du poumon. Paris: Masson & Co. 1928.
- CATTAN et ADIDA: Les pneumopathies putrides à spirochetes. Paris méd. 1928, No 25.
- et KOURILSKY: Sur l'étiologie de certains cas de dilatation bronchique de l'adulte. Ann. Méd., Nov. 1927.
- — Sur l'étiologie de certaines dilatations bronchiques de l'adulte Soc. med. Hôp., 31. Dez. 1926.
- et SOULAS: La methode bronchoscopique dans le traitement des abcès du poumon. Presse méd. 1930, No 94.
- et COTTENOT: Dilatation bronchique consécutive à un foyer gangrène pulmonaire. Soc. méd. Hôp., 27. März 1925.
- KIRSCH-HOFFER: Entstehung und Behandlung chronischer Lungenerweiterungen. Wien. klin. Wschr. 1927, Nr 14.
- KISSLING: Über Lungengangrän. Münch. med. Wschr. 1931.
- KLINE: Spirochetal pulmonary gangrène. J. amer. med. Assoc., 10. Dez. 1922.
- and BLANKEHORN: Spirochetal pulmonary gangrène. J. amer. med. Assoc. Chicago 1923, 718—723.
- KOLMANN: Mitt. Ges. inn. Med. Wien 21, 142.
- KOPTER, A. J.: Le traitement de l'abcès pulmonaire par l'infections intraveineuses d'orotopine. Vrač. Gaz. (russ.) 1927, Nr 10.
- KORTE: Le traitement des suppurations pulmonaires. Soc. berlinoise med., 24. Jan. 1912.
- KOURILSKY: Les abcès du poumon. Thèse de Paris 1927.
- KÜLBS: Über Lungenabsceß und Bronchiektasien. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 25, Nr 3/4 (1912).
- LAENNEC: Traité de l'Auscultation médiante. Paris 1831, Troisième édition.
- LAIGNEL LAVASTINE et COULAUD: Abcès du poumon à pneumocoque, sérothérapie guérison. Soc. méd. Hôp., 22. Juli 1921.
- LAMBERT: Traitement des abcès du poumon. Med. Soc. 120. Congr. 30. März bis 1. April. NewYork 1926. J. amer. med. Assoc. 86, Nr 20, 1577, 15. Mai 1926.
- and MILLER: Abscess of the lung. Arch. Surg. 8 (1924).
- LANGLOIS: Étude de 23 cas de gangrène pulmonaire. Thèse de Lyon 1896.
- LEGA, G.: Contributo clinico allo studio della gangrena polmonare. Policlinico, sez. prat., 1927, No 4, 13.
- LEJARS: Sphacèle du lobe supérieur du poumon droit. Incision et extraction du lobe sphacèle. Guérison. Soc. de Chir. 1911, 747.
- LEMIERRE et BERNARD: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 21. Nov. 1924.
- et KOURILSKY: Un cas d'abcès amibien du poumon confondu avec une pleurésie interlobaire. Soc. méd. Hôp. Paris, 20. März 1928.
- et LEON-KINDBERG: Étude clinique sur la gangrène pulmonaire. Ann. Méd. 16, No 3, 244 (1924).

- LEONARD, MAC KLAY: Gros abcès du poulmon. Guérison spontanée. Brit. med. J., 4. Okt. 1924, Nr 619.
- LEURET et AUBERT: Deux cas de suppuration pleuro-pulmonaire avec hèmophthysies graves guéries par le pnx. artificiel. Gaz. Sci. méd. Bordeaux, 28. Juni 1914.
- LEWIN u. FLIEDERMANN: Zbl. Chir. 1928, 1781.
- LIANDER: Gangrène pulmonaire au cours des affections des bronches et du poulmon. Thèse de Paris 1883.
- LILIENTHAL, H.: Abscès et bronchiectasies. Ann. Surg. 1914, 856.
— Resection of the lung for suppurative infections. Ann. Surg. 75, Nr 3 (1922, März).
- LITZNER: Ein Fall von fötider Bronchitis geheilt mit Salvarsan. Münch. med. Wschr. 1927, 113.
- LIVIERATO SPIRO: Appl. de la vaccinothérapie mixte dans l'abcès pulmonaire. Paris méd. 20. Okt. 1926.
- LOCKWOOD: Abscess of the lung. Surg. etc. 35, Nr 4 (1921, Okt.), 461.
- LOEPER, FORESTIER et HURIER: La teinture d'ail dans un cas de gangrène pulmonaire. Soc. méd. Hôp., 6. Mai 1921.
— et GARCIN: Un cas de gangrène pulmonaire guéri après injection de 8 litres de sérum. Bull. Soc. méd. Hop. Paris 28, 1388—1394 (1926).
- LOISELEUR: Un cas de gangrène pulmonaire post-grippale traité per le pneumothorax artificiel. Soc. méd. Hôp., Juli 1920.
- LEREBoullet et FAURE-BEAULIEU: Des Indications et methodes endobronchiques dans le traitement de gangrène pulmonaire. Progres méd. 1912, 620.
- MARIETTA: Abscess of the lung. Amer. Rev. Tbc. 14, Nr 2, 107 (1926, Aug.).
- MASON: Blood ccagulation. Production and prevention of exp. thrombosis and pulm. embolism. Surg. etc. 39 (1925).
- MAY et SOULAS: La bronchoscopie dans le traitement des abcès du poulmon. Soc. méd. Hôp. Paris, 18. März 1920.
- MAZZA: Il pnx. artificiale nella cura delle suppurazioni polmonari. Riforma med. 1922.
- MEYER u. BORNECKE: Über die Behandlung von Lungengangrän und Lungenabsceß mit besonderer Berücksichtigung der Pneumothoraxtherapie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 37, Nr 12 (1923).
- MILLER: Amer. J. Roentgenol. 4 (1927)
— u. LAMBERT: Zbl. Chir. 1926, 1841.
- MITTELDORF: Dtsch. Z. Chir. 1, 314, 4. Mai 1906.
- MOLNAR: Zur Salvarsantherapie der Lungengangrän. Wien. klin. Wschr. 1921, 255.
- MOORE: Pulmonary abscess on analisis of 202 cases following opérative work about respiratory passages. J. amer. med. Assoc. 29. April 1922.
— Traitement broncoscopique des suppurations pulmonaires. J. amer. med. Assoc. 82, Nr 13, 1036, 29. März 1924.
- MOREAU: Problèmes actuelles de pathologie médicale. Paris: Masson & Co. 1931.
- MORELLI: Le ferite toraco-polmonari (CAPPELLI).
- MORGAN: Abscess of the lung. Amer. Rev. Tbc. 1921.
- MOST: Arch. Anat. u. Entw.gesch. 30 (1908).
- MOULONGUET: Le traitement endoscopique des bronchorées. Arch. méd.-chir. Appar. respirat. 1928, No 4.
- MYERSON: Trattamento laringoscopico delle suppurazioni polmonari particolarmente di quelle consecutive alla tonsillectomia. Tbc. Sarung. 5 (1926).
- NATHER: Zbl. Chir. 1926, 217.
- NEUMANN, W.: Zur Behandlung des Lungenabscesses und der Lungengangrän. Wien. klin. Wschr. 1930, Nr 9.
- OCHSNER e NESBIT: Arch. of Otolaryng. 6, 330 (1927).
- PACKARD: Gangrène du poulmon consécutive au pnx. artificiel. J. Méd. et Chir. Philad. 1916.
- PAILLARD: Les pleuresies ankystées. J. méd. franç., Nov. 1924, 420.
- PAISSEAU, VIALARD et OUMANSKY: Abscès du poulmon et pleurisie interlobaire. Presse méd. 1929.
- PAPIN: Le traitement chirurgical des suppurations pulmonaires en particulier par le décollement pleuro-parietal. J. Méd. Bordeaux, 25. Jan. 1927.

- PERRIN: Traitement de la gangrène pulmonaire par arsenotherapie. Presse méd. 1919, No 54.
- PEEMOLLER: Salvarsanbehandlung der Lungengangrän. Dtsch. med. Wschr. 1922.
- PERRIN: Traitement de la gangrène pulmonaire par l'arsenotherapie. Presse méd. 25. Sept. 1929.
- PETERS: Abscess of the lung. J. amer. Med. Assoc., 16. Okt. 1919, 16.
- PICOT: L'intervention chirurgical dans les abcès et gangrène du poumon. Arch. méd. chir. Appar. respirat. 1927, No 4.
- PIERY et BARBIER: Absès pulmonaires chronique pris pour une pleurésie interlobaire, traité par le pnx. artificiel et compliqué de pleuresie purulente. Lyon méd., 25. Febr. 1922, 139.
- et BARBIER: Sur un cas d'abcès pulmonaire chronique traité par le pnx. artificiel et compliqué de pleuresie purulente. Lyon méd., 25. Febr. 1922.
- PILOT and DAVIS: Fusiform bc. and spirochetes. Role in pulmonary abscess gangrene and bronchiectasie. Arch. int. Med. 34, 315 (1924).
- PLAUT: Zbl. Bakter. 1907, 310.
- Lungengangrän und fuso-spirilläre Symbiose. Dtsch. med. Wschr. 1920, 50 u. 51.
- Salvarsanbehandlung der Lungengangrän. Dtsch. med. Wschr. 1920.
- POTTENGER: Points of differential diagnostic value in pulmonary abscess, bronchiectasie and pulmonary tuberculosis with an explanation of the difference in auscultatory findings. Amer. J. med. Sci. Okt. 1919.
- PRICHARD: Le repos dans les abcès du poumon. J. amer. med. Assoc. 79, Nr 27, 2208 (30. Dez. 1922).
- PRUVOST: Suppurations bronco-pulmonaires. Difficultés du diagnostic des pleuresies interlobaires atypiques. Soc. méd. Hôp., März 1924, 161.
- QUINCKE: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1896, Nr 1; 1902, Nr 3.
- RAMDOHR: Dtsch. med. Wschr. 1878.
- RATHERY et BORDET: Gangrène pulmonaire. Traitée et guérie par les injections intratrachéales, intraveineuses et intra-musculaires de sérum antigangréneux et antistrept. Soc. méd. Hôp., 25. Juni 1920.
- REALE: Riforma med. 1926.
- REGIMBEAU: Les pneumonies chroniques. Thèse de Paris 1880.
- REICHMANN: Heilung eines Falles von Lungengangrän durch künstlichen Pneumothorax. Münch. med. Wschr. 1915, 1928.
- RICH: Acute lung abscess treated by therapeutic pneumothorax. Amer. J. med. Sci., Sept. 1922.
- RILLIER et BARTEZ: Traité des maladies des enfants.
- RIST et COULAUD: Coincidence d'une pleuresie interlobaire putride gauche avec une tuberculose pulmonaire droite traité par le pneumothorax artificiel. Soc. méd. Hôp., 19. Dez. 1924.
- ROBERTS, J. E.: Treatment of lung abscess. Brit. med. J. 1930, Nr 3609.
- ROTH: Die Behandlung der metapneumonischen Lungenabscesse durch Durstkur. Schweiz. med. Wschr. 1926, Nr 26.
- ROUX-BERGER: Absès gangréneux du poumon, traitement par le decollement pleuro-pariétal et le tamponnement. Soc. de Chir., 23. Febr. 1921.
- — 3 cas de decollement pleuropulmonaire dans des suppurations du poumon. Soc. de Chir., 18. Mai 1921.
- RUSSELLS and CECIL BLACK: J. of exper. Med. 31.
- RUSSO: Rinasc. med. 1931, Nr 10.
- SANARELLI: Indentité entre spirochete et bacilles fusiformes. Ann. Inst. Pasteur, Juli 1927.
- SANTA: A study of lung abscess by a serial rad. Exper. Radiol., Juni 1923.
- Roentgen ray diagnosis of pleural effusion general and local. J. amer. med. Assoc., 22. Jan. 88, Nr 4, 215, 22. Jan. 1927.
- SAUERBRUCH: Chirurgie der Brustorgane. Berlin: Julius Springer 1920.
- Les suppurations pulmonaires. Dtsch. Z. Chir., 6. Juli 1926.
- SAUVAN: La gangrène pulmonaire. Formes cliniques. Traitement, Marseille méd., 5. Dez. 1925.
- SCHLESINGER: Syphilis und innere Medizin, Bd. 3. Berlin: Julius Springer.
- Die Lungeneiterungen. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 7.

- SCHLUETER and WEIDLEIN: Arch. Surg. 1927.
- SCHOTTMÜLLER: Lungenabsceß. Ärtzl. Ver. Hamb., 31. Jan. 1922. Münch. med. Wschr. 10. Febr. 1922.
- SCHWARTZ: Abscess of the lung. One case after tonsillectomie. Med. J. a. Rec., 17. Nov. 1926, 612.
- SERGENT, E.: Les fausses guérisons par vomique dans la pleuresie interlobaire metapneumonique. Presse méd., 22. Aug. 1900, 70.
- Les grands syndromes respiratoires fasc. II (Doin Editeur).
 - Spirochetes et gangrène pulmonaire. Sci. Méd, 8. März 1927.
 - et BORDET: Les abcès putrides ou gangréneux du poumon d'origine nasobucco-pharyngée. J. méd. franç., Aug. 1926.
 - Diagnostic radiologique des suppurations bronco-pleuropulmonaires chroniques. Arch. méd.-chir. Appar. respirat. 1927, No 5.
 - — La dilatation des bronches simulant la pleuresie mediastinic. Soc. méd. Hôp., Paris 27. Mai 1927.
 - — Les bronchorrhées purulentes chroniques. Presse méd. 1, 12 (1927).
 - et COTTENOT: L'exploration radiologique de l'app. respiratoire après injection intratracheale de lipiodol. J. Radiol. et Electrol. 1923, 10.
 - DURAND et MOÏSCO: Spirochètes et gangrène pulmonaire. J. Méd. et Chir. prat., 10. Mai 1927.
- SEYMOUR, BARLING: Abcès du cerveau compliquant les abcès du poumon. Lancet, 17. Jan. 1925, 122.
- SICARD et FORESTIER: Diagnostic et thérapeutique par le lipiodol. Paris: Masson & Co. 1928.
- SINGER, G.: Dtsch. med. Wschr. 1912, Nr 51.
- STAPP: Über die Behandlung der Lungengangrän mit besonderer Berücksichtigung der Salvarsantherapie. Ther. Mh. 1920, 1921.
- SULDEY, E. W.: Un cas d'abcès amebique en poumon gauche. Presse méd. 1927, No 4.
- TEWKSBURY: 14 cas l'abcès du poumon traités par le pneumothorax artificiel. N. Y. med. J. 1919, Nr 21.
- THEOHARI et BAISOIN: Action de l'émétine dans les cas de bronchite sanglante on fétide à fuso-spirille. C. r. Soc. Biol. Paris 1929, No 17.
- TROUSSEAU: Abcès pulmonaires, vomiques peripneumonique. Clin. méd. Hôtel de Dieu Paris 35, 721 (1865).
- TUDOR, EDUARDS: Treatment of lung abscess. Brit. med. J. 1930, Nr 3609.
- TUFFIER: Efficacité des opérations thoracoplastique sans pneumotomie. Soc. de Chir., 13. Febr. 1907.
- Abcès du poumon ouvert dans les bronches. Operation. Guérison. Soc. de Chir. 1911.
 - Thoracotomie pour abcès gangréneux chroniques du poumon. Soc. de Chir. 1916.
 - Gangrène pulmonaire ouverte dans les bronches traitées par le decollement pleuropariétal. Bull. Soc. nat. Chir. Paris 1916.
- VERBIZIER et LOISELEUR: Gangrène pulmonaire guerie par le pneumothorax artificiel. Soc. méd. Hôp., 6. Dez. 1918.
- VERNEUIL: Diagnostic et traitement des suppurations pulmonaires. Gaz. Hôp., Febr. 1922, No 14 u. 16.
- VINCENT: Bull. Soc. Biol. Paris 94, 1143 (1926).
- Étiologie et pathogénie de la gangrène pulmonaire. Presse méd. 1927, No 20.
- WEHMEYER: Zur Therapie des Lungenabscesses. Med. Klin. 1929, 38.
- WEIL, P. E.: Le traitement de la gangrène pulmonaire par le pneumothorax artificiel. Paris méd. 1919.
- Traitement de la gangrène pulmonaire par le pneumothorax artificiel. Bull. Acad. Méd. Paris, 29. Okt. 1918, 393.
- WEINBERG: Serum antigangréneux et son emploi en thérapeutique. J. méd. franç., Febr. 1923.
- ZINSELING: Die fuso-spirochätose Gangrän. Jena: Gust. Fischer 1928.
- ZIEGLER: Statique opératoire de la thoracoplastie extra-pleurale. Dtsch. med. Wschr., 2. April 1926.

Einleitung.

Die Beobachtungen des letzten Jahrzehnts haben im Gegensatz zu der bisherigen Annahme, die sich auf die gegenteilige Behauptung LAENNECS stützte, die außerordentliche und unerwartete Häufigkeit der eitrigen Lungenaffektionen erwiesen. Obgleich sie seit langer Zeit bekannt und die betreffenden Krankheitsbilder in klassischen Beschreibungen hervorragender Ärzte des vergangenen Jahrhunderts niedergelegt waren, fand doch dieses Kapitel der Lungenpathologie, vielleicht auf Grund der scheinbaren Seltenheit genügende Beachtung, weder bei den Wissenschaftlern, auch den neueren, noch bei den Ärzten, die, von anderen Krankheitsbildern in Anspruch genommen, kaum imstande waren, das Leiden zu erkennen, auch wenn sich die Gelegenheit bot. In den letzten Jahren aber häuften sich die Beobachtungen mit der Verfeinerung der diagnostischen Hilfsmittel, die jetzt gestatteten, die Krankheit in einem Stadium zu erkennen, in dem sie in früheren Zeiten unbeachtet oder unter einem falschen Namen durchgegangen wäre, mit der Aufdeckung der Ätiologie und Pathogenese, mit der Entwicklung der Therapie: die bakteriologischen Studien über die Spirillen und die Anaerobierflora, die Bronchoskopie mittels endotrachealer Injektion von Jodölen, die Einführung der Salvarsanbehandlung, die immer größere Verbesserung der operativen Technik bezeichnen die Etappen des Fortschritts auf unserm Gebiet.

Aber wenn man auch infolge der leichteren Erkennung der Krankheit an eine vorgetäuschte und nicht tatsächliche Vermehrung der Fälle denken muß, so ist doch die Zahl der typischen eitrigen Lungenerkrankungen, die man heute sieht, derartig hoch, daß man doch auf eine tatsächliche Vermehrung der Fälle dieser Art schließen muß. Die Gründe für diese Zunahme sind vielfältig und noch nicht ganz geklärt.

Nach den französischen Autoren hat in besonderem Maße die Grippepandemie beigetragen, die 1918/19 ihren Höhepunkt erreichte und noch jetzt nicht als gänzlich abgeklungen zu betrachten ist, und die Einatmung von Giftgasen im Kriege; die Grippe soll durch das häufige Vorkommen von bronchopneumonischen Komplikationen mitspielen, deren unvollständige Lösung zur Absceßbildung führt, das Gas durch Hyperämie, Hämorrhagie, Bronchitis, die durch Beeinträchtigung der Atmungsorgane das Haften von Eitererregern erleichtern.

Ein Grund von ernsterer Bedeutung ist nach den nordamerikanischen Autoren zu finden in der ungeheuren Zunahme der operativen Eingriffe in der Mundhöhle, die aus therapeutischen oder prophylaktischen Gründen als jetzt so vielfach gerühmte Herdbehandlung bei zahlreichen inneren Krankheiten wie Rheumatismus, Endokarditis, Nephritis u. a. vorgenommen werden, und in der immer noch steigenden Anzahl der operativen Eingriffe im Bauch und besonders im Epigastrium (Cholecystektomie, Gastroenterostomie, Magenresektion), zu deren Ausführung die verbesserte Technik in immer breiterem Umfange verleitet. Auch wir sind nicht geneigt, den operativen Eingriffen die größte Bedeutung für die Pathogenese beizumessen, können aber nicht die Meinung der Franzosen bezüglich der Kriegsgase teilen, weil sich nicht hat nachweisen lassen, daß Lungenabscesse gehäuft wären bei Personen, die berufsmäßig der Einatmung von giftigen oder reizenden Gasen ausgesetzt sind, und weil andererseits die Krankheit gehäuft auftritt auch in Gegenden, die vom

Kriege nicht betroffen waren und die auch nicht die indirekten Folgen zu tragen hatten wie die Einschränkung der Ernährung, die durch Herabsetzung des Allgemeinzustandes eine Prädisposition für die Erkrankung schaffen könnte. Wir glauben vielmehr, daß man für die Lungeneiterungen ebenso wie für andere Krankheiten die spontane Änderung der Morbidität in Rechnung stellen muß: Krankheiten, die zeitweise in einer bestimmten Gegend ganz unbekannt waren, tauchen wieder auf, oder sie waren erst sehr selten und werden plötzlich häufiger, oder in ihrem Verlauf milder oder auch heftiger. Über die Gründe dieser merkwürdigen Erscheinung wissen wir nur wenig, es läßt sich nicht ausschließen, daß eine Beziehung besteht zwischen den meteorologischen und tellurischen Verhältnissen und den allgemeinen Bedingungen des Lebens, durch die wieder das Gebiet des Organischen beeinflusst wird.

Wir haben bisher die Bezeichnung „Lungeneiterung“ ohne eine weitere Unterscheidung mit voller Absicht angewandt: wir wollen damit betonen, daß wir in der Abgrenzung dieser Krankheitsbilder grundsätzlich abweichen von den Ansichten der Klassiker, die den Lungenabsceß von der Lungengangrän trennten und die Unterscheidung auf die Verschiedenheit des pathologisch-anatomischen Prozesses gründeten, der eitrig und umschrieben sein sollte im ersten Fall, nekrotisch und oft diffus im zweiten. Der anatomischen Unterscheidung aber fügen sich nicht die Einzelzüge des klinischen Bildes, die es ermöglichen sollen, am Lebenden die beiden Krankheiten zu unterscheiden: während man angab, der Absceß sei charakterisiert durch geringere Schwere des Krankheitsbildes, durch umschriebene Lokalisation, durch die Bildung einer Membran, die den Infektherd begrenzt, durch Auftreten von elastischen Fasern im Auswurf, der sich in zwei Schichten teilen soll im Gegensatz zum dreigeschichteten Gangränsputum, durch den Mangel des fötiden Geruchs, der charakteristischerweise mehr süßlich sein sollte, ist es doch leicht, gewisse Formen von chronisch verlaufender, umschriebener Gangrän zu schildern, bei denen alle die Symptome vorkommen, die den Absceß charakterisieren sollen. Wir geben aus der Feder des großen LAENNEC die anatomische Beschreibung eines dieser Bilder wieder, die sich in nichts unterscheidet von der, die man heute geben würde von der sog. bronchiektatischen Form: „Der Schnitt eröffnete eine Höhle, in die man eine große Nuß hineinlegen könnte, im mittleren oder zentralen Teil der Lungenbasis; die Wände dieser Höhle wiesen verschiedene unregelmäßige Ausbuchtungen auf, und waren ausgekleidet mit einer weißlich-grauen Pseudomembran, die geschwürig war und bedeckt mit einem eitrigem Belag von aschgrauer Farbe. Das Lungengewebe war schlaff, karnefiziert, von vermehrter Konsistenz und fast hepatisiert an den Wänden der Höhlung und halbfingerbreit um sie herum. Die Verzweigungen der Bronchien in der Umgebung der Ulceration waren stark erweitert; einige der oberflächlichen, die im Normalzustande kaum für eine Sperlingsfeder durchgängig gewesen wären, hatten den Durchmesser eines kleinen Gänsefederkiels erreicht; die Schleimhaut in ihnen ist rötlich und mit einem eitrigem, blutig-schaumigen Schleim bedeckt.“

Beobachtungen dieser Art haben TROUSSEAU, BRIQUET und LASÈGUE mitgeteilt. Was den Geruch des Auswurfs betrifft, so wird bei allen Formen mit protrahiertem Verlauf, also bei wirklichen Abscessen, bei Bronchiektasen, vereiterten Echinococcuscysten, Interlobärpleuritis, immer wieder der faulige Geruch des Atems und des Auswurfs erwähnt, wenn er auch am häufigsten

vorkommt bei Fällen von putridem Absceß. Die klassische Unterscheidung scheint also auf einer unsicheren Grundlage aufgebaut, die mit den Ergebnissen der täglichen Beobachtung nicht übereinstimmt. Denn diese beweist das Vorkommen einer ununterbrochenen Reihe von Fällen zwischen den beiden Extremen, von Fällen, die sich in das starre Schema der dualistischen Auffassung nicht einreihen lassen und die Glieder einer Kette von Übergangsformen darstellen, welche die rein eitrigen Formen mit der fortschreitenden, rein nekrotischen Form verbindet. Ohne jeden Zweifel gibt es diese beiden Extreme, wenn sie auch heute äußerst selten geworden sind; zweifellos können sich einfache Eiterherde in der Lunge ebensogut wie in jedem anderen Organ oder Gewebe bilden, nur daß sie sehr selten ihre ganze Entwicklung unter einfacher Eiterung durchmachen, weil sie sich, sobald sie durch einen Bronchus mit der Außenwelt in Verbindung kommen, verunreinigen und der Prozeß dann aus einer gewöhnlichen eitrig in eine fötide Form übergeht. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen haben wir es für richtiger gehalten, die Bezeichnung gangränöser Absceß (MARFAN, TUFFIER) oder putrider Absceß (SERGENT) anzuwenden, da sie mit der tatsächlichen Lage der Dinge besser übereinstimmt, und wenn wir von Absceß ohne jeden Zusatz sprechen, so beziehen wir uns auf diese Darlegungen.

Ätiologie.

Vom ätiologischen Standpunkt aus wollte die klassische Nosographie die Abscesse wie so viele andere Krankheiten in primäre und sekundäre trennen. Aber wie es zu geschehen pflegt und auch bei anderen Organen der Fall war, dadurch, daß unsere Kenntnisse sich vertieften, die anatomischen Beziehungen sich klärten, die funktionellen und pathologischen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Organen und Systemen erkannt wurden, so müssen auch hier die primären Formen mehr und mehr zurücktreten bis zum völligen Verschwinden, während die Anzahl der sekundären ständig wächst. Diesem Schicksal hat sich die Nosographie der Lungeneiterungen nicht entziehen können, so daß die Kategorie der primären Abscesse, nachdem alle die Fälle ausgeschieden sind, die sich auf eine bestimmte Ursache zurückführen lassen, nur noch aus einigen wenigen Fällen bestehen kann, bei denen sich die natürlich auch vorhandene Ursache noch nicht hat nachweisen lassen, und so meinen wir, sie sollte gar nicht aufrechterhalten werden.

Wir übergehen die durch Thoraxverletzungen entstandenen Abscesse, über die wir leider so reichliche Erfahrungen sammeln konnten während der Kriegsjahre, da sie rein chirurgisches Interesse bieten, und nennen an erster Stelle unter den Ursachen, die zur Bildung einer Eiteransammlung im Lungenparenchym führen können, die akuten Erkrankungen der Atemwege. Über den pneumonischen Ursprung von Abscessen kann kein Zweifel bestehen, und wenn schon Hippokrates schreiben konnte, daß die Lungenentzündungen, die sich nicht zwischen dem 20. und 40. Tage gelöst haben, sehr leicht in Eiterung übergehen, und wenn sich seinen Feststellungen über diese beiden Krankheiten klassische Autoren wie TROUSSEAU und GRAVES u. a. anschließen, so erscheint der ätiologische Zusammenhang dieser beiden Krankheiten wohl begründet. Die modernen Statistiken ergeben verschiedene Prozentzahlen: so gaben FRAENKEL und KISSLING

an, daß 16% aller Eiterungen auf Pneumonien und Bronchopneumonien zurückgehen, während neuere Berichte französischer Autoren diese Zahl auf 50% bemessen: zu diesen aber kommen noch viele der sog. primären Formen hinzu, bei denen mangels genauer anamnestischer Angaben oder mangels eines unmittelbaren Zusammenhanges mit der Lungenerkrankung die Verbindung zwischen der primären Erkrankung und dem Ausgang in Eiterung nicht beachtet wird, so daß u. E. ein noch höherer Prozentsatz der Wirklichkeit noch näherkommen würde. Während nach dem althergebrachten Schema ein Unterschied besteht zwischen den pneumonischen und den bronchopneumonischen Abscessen, insofern als die ersteren in der Regel große Abscesse sind, die letzteren dagegen dem Lungengeschwür von CHARCOT nahestehen, also in Form multipler, disseminierter, kleiner Abscesse auftreten, hat die neuere Erfahrung gezeigt, daß sich eine derartige Unterscheidung nicht aufrechterhalten läßt. So z. B. werden die Lungenaffektionen, die die Grippe hervorruft, pathologisch-anatomisch als typisch bronchopneumonisch angesehen, weisen aber eine deutliche Neigung zum Konfluieren auf, so daß sie das Bild einer croupösen Pneumonie vortäuschen können; infolgedessen neigen die Abscesse, die daraus entstehen, wie alle, die aus der Verflüssigung eines Infiltrats von lobärer Ausdehnung hervorgehen, dazu, den Charakter jener pneumonischen Abscesse anzunehmen, also eine große einzelne Höhlung zu bilden, die man als bronchopneumonisch nur bezeichnen könnte in Anbetracht des zugrunde liegenden charakteristischen Verlaufes des grippalen Prozesses.

Man muß sich übrigens davor hüten, den akuten Lungenprozeß als genuine Pneumonie anzusehen, der in einigen Fällen verschiedener, unklarer Ätiologie dem Auftreten der Symptome einer Eiterung voraufgeht und an sich schon gleichbedeutend ist mit dem Beginn der eitrigen Infektion. Man findet unregelmäßiges Fieber, anfangs Frösteln, stechenden Schmerz in der Brust, Dyspnoe, trockenes Hüsteln oder zumeist schleimigen Auswurf, mehr oder weniger ernsten Allgemeinzustand, also die gesamte Symptomatologie der Pneumonie, der aber der physikalische Befund eines Lungeninfarktes entspricht, dessen wahre Natur erst durch den weiteren Verlauf geklärt wird.

Es folgen der Zahl nach die Abscesse nasobucco-pharyngealen Ursprungs, die, nach den Statistiken in ganz verschiedener Prozentzahl, als Folge von operativen Eingriffen an der Mundhöhle oder den oberen Luftwegen auftreten (Tonsillektomie, Eröffnung von paradentalen Abscessen, Muschelresektion usw.) oder unabhängig von diesen im Gefolge von Stomatitis, Gingivitis, Tonsillitis, Rhinitis, Sinusitis. Hier erscheint als häufigste Ursache die Tonsillektomie. Aus den amerikanischen Statistiken, die sich auf bemerkenswert große Zahlen stützen, ergeben sich erheblich voneinander abweichende Prozentzahlen: die Abscesse, die sich infolge dieser Operation bilden, sollen nach SCHLÜTER und WEIDLEIN 14,6%, nach SINGER und GRAHAM 34%, nach HEDBLOM 31% aller Absceßfälle ausmachen, und umgekehrt soll 1 Absceß auf 10 000 Tonsillektomien kommen nach HEDBLOM, 1 auf 2500—3000 nach MOORE, 1 auf 6000 nach HERB, 1 auf 781 nach KIEFER, 1 auf 358 nach GLOWACKI. Von diesen wenig vergleichbaren Zahlen stützen sich die von SCHLÜTER und WEIDLEIN auf 1800 Fälle von Lungenabscessen verschiedenen Typs, und die von MOORE auf 450 000 Tonsillektomien, die durch Fragebogen bei den geübtesten Operateuren gesammelt wurden.

So verschieden auch die Häufigkeit dieser Formen eingeschätzt werden mag, so muß man sich doch stets die Möglichkeit dieses Ursprungs gegenwärtig halten, wenn auch der zeitliche Zusammenhang nicht sehr eng ist. Wir hatten bisher keine Gelegenheit, derartige Fälle zu beobachten; in unserm Material fehlen aber keineswegs Fälle, in denen sich die Lungeneiterung auf einen Prozeß in der Mundhöhle zurückführen ließ (Caries, Alveolarpyorrhoe, Parodontose). Schwieriger ist es schon zu klären, ob in Fällen dieser Art die betreffenden Veränderungen die einzige Ursache der Erkrankung darstellen, oder ob nicht einfach sekundäre Verunreinigung eines Abscesses anderen Ursprungs mit den zahlreichen Spirochätenformen vorliegt, die in diesen Fällen in der Mundhöhle vorkommen. Daher ist es ratsam, den Verlauf zu beobachten: bei einem Absceß mit von vornherein unklaren Symptomen und einem von vornherein fötiden Auswurf dürfte es sich um eine stomatogene Form handeln, wenn dagegen die Krankheit als eine rein pneumonische auftritt mit anfangs eitrigem, später fötidem Sputum, dann handelt es sich um einen Absceß anderer Ätiologie, dem erst die bucco-pharyngeale Infektion den gangränösen Charakter verliehen hat.

Als Beispiel geben wir die Krankengeschichten von zwei von unseren Kranken wieder, die diese beiden Möglichkeiten der Entwicklung illustrieren:

Fall 1. M. N., 45jähriger Witwer, Sakristan. Hat sich bis vor 3 Monaten körperlich leidlich wohl gefühlt bis auf periodisch auftretende, rasch vorübergehende rheumatische Erscheinungen oder Magen-Darmstörungen, die nicht genauer geschildert werden können und von Unbehagen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen oder Verstopfung begleitet waren und einige Tage andauerten. An den Atemwegen keine Erkrankung gehabt; keine venerischen Erkrankungen.

Vor drei Monaten begann er aus vollster Gesundheit heraus ein Gefühl der Schwere in der rechten Schulter (Suprascapular- und Supra- und Infraclaviculargegend) zu empfinden; gleichzeitig leichte Temperaturerhöhung (37,5—37,8°) am Abend, trockener Reizhusten. Nach 2—3 Tagen erschien ein Auswurf, der von vornherein rein eitrig aussah und fötiden Geruch hatte; keine Blutbeimengung. Diese Erscheinungen blieben in wechselnder Stärke bestehen bis zur Aufnahme in der Klinik. Niemals Erbrechen, hier und da Spuren von Blut im Auswurf.

Befund: Mann von regelmäßigem Körperbau, blaß, in schlechtem Ernährungszustand. Muskulatur schlecht entwickelt, schlaff. Kleine Drüsen am Halse seitlich und an den Leisten tastbar. Großes derbes Leucoma adhaerens im linken Auge, fast die ganze Cornea umfassend. Die Atemluft riecht fötid, widerlich, aber nicht sehr intensiv, wird aber auch vom Kranken selbst als unangenehm empfunden, er klagt von selbst darüber. Die Zunge ist stark belegt, weißliche Schicht. Die Zähne fehlen zum größten Teil, nur 10 sind übrig, und diese sind locker; einen zieht sich der Kranke während seines Aufenthaltes in der Klinik selbst aus, ohne jede instrumentelle Hilfe. Das Zahnfleisch ist schlaff, geschwollen, leicht blutend, blaß; bei Druck quillt am Zahnhals dicker, gelblicher Eiter ziemlich reichlich hervor (Alveolarpyorrhoe).

Schmaler symmetrisch gebauter Thorax, in allen Teilen gut beweglich. Kein Druckschmerz. Perkutorisch normaler Lungenschall außer über der linken Fossa supraspinata, wo der Klopfeschall leicht verkürzt ist. Obere und untere Lungengrenzen normal und verschieblich. Der Stand der Spitzen und die Größe der KRÖNIGSchen Schallfelder beiderseits gleich. Auskultatorisch weiches Vesiculärräthen ohne Nebengeräusche überall außer über der schallverkürzten Zone, wo klein- bis mittelblasige, klingende in- und expiratorische Rasselgeräusche zu hören sind, nach Hustenstößen sehr vermehrt. Keine Kavernensymptome Kreislauf und Bauchorgane o. B.

Röntgenologisch rechtes Lungenfeld normal hell von der Spitze bis zur Basis; Zwerchfellwinkel frei, Zwerchfell frei beweglich, Hili nicht verbreitert. Links Lungenfeld von normaler Helligkeit außer in der Gegend der Spitze, die gleichmäßig verschleiert ist.

Innerhalb dieser Verschattung ist deutlich erkennbar eine Aufhellung, in der die Lungenstruktur fehlt und die auf eine Höhlenbildung von Taubeneigröße zu beziehen ist. Die Aufhellung hat rundliche Form, regelmäßige aber zum Teil undeutliche Begrenzung.

Auswurf nicht sehr reichlich, zwischen 40 und 70 cem täglich schwankend; er ist fötid, ohne aber den widerwärtigen Gangrängeruch zu besitzen und trennt sich beim Stehen in die klassischen zwei Schichten. Mikroskopisch sehr viele Eiterkörperchen, wenig Erythrocyten, keine elastischen Fasern, sehr reichlich Keime der gewöhnlichen Bronchialflora, spärliche Spirochäten und massenhaft fusiforme Stäbchen.

Eine intravenöse Salvarsanbehandlung wird eingeleitet und bis zu einer Gesamtdosis von 2,7 g durchgeführt. Da aber kein greifbarer Erfolg zu erzielen ist, obwohl die Besiedlung mit symbiotischen Spirillen und fusiformen Stäbchen das Gegenteil hätte annehmen lassen, wird ein linksseitiger Pneumothorax angelegt. Die Pleura ist frei, die Ablösung der Lunge gelingt leicht. Schon eine Woche nach Beginn der Kollapstherapie ist die Temperatur zur Norm abgesunken, der Auswurf vermindert, der objektive Befund bessert sich im Sinne einer Verringerung der schon spärlichen R. G. Die Besserung schreitet langsam, aber gleichmäßig fort, und nach dreimonatiger Behandlung kann der Kranke klinisch und röntgenologisch geheilt entlassen werden.

Fall 2. M. S., 47jähriger Junggeselle, Weinhändler. Familienanamnese und eigene Vorgeschichte ohne Besonderheiten. Guter Esser und sehr starker Trinker, der sich bis vor zwei Monaten einer glänzenden Gesundheit erfreut hat. Damals wurde er plötzlich aus vollster Gesundheit heraus von einem heftigen Schüttelfrost befallen, dem Fieber bis 40,5°, Kopfschmerz, Schnupfen und Appetitlosigkeit folgten. Nach zwei Tagen, in denen diese Symptome fortbestanden, traten Schmerzen in der linken Brustseite hinten unten auf, Husten und schleimigblutiger, dann schleimigeitriger Auswurf auf. Das Fieber war zunächst kontinuierlich, wurde nach der ersten Krankheitswoche deutlich intermittierend und blieb so bis zum 20. Krankheitstage, an dem der Patient nach einem heftigen Hustenanfall sehr reichlich Eiter mit Blut vermischt erbrach. Die Temperatur sank bis fast zur Norm, um in den folgenden Tagen wieder anzusteigen, ohne aber die alte Höhe wieder zu erreichen. Der Zustand blieb etwa einem Monat lang stationär, Perioden geringerer Symptome wechselten mit solchen heftigerer Erscheinungen. Seit etwa 10 Tagen ist der Auswurf ekelerregend übelriechend geworden, ohne daß sich sonst etwas geändert hätte.

Befund. Mann von regelmäßigem Körperbau, beträchtlich abgemagert und blutarm. Ein Bild des Leidens, im Gesicht der Ausdruck der Angst, Glanzaugen, starre Züge. Temperatur 37,6°. Puls 98. Atmung 32.

Atmungsluft stinkend, mit dem charakteristischen, widerlich süßlichen Geruch der Gangrän. Zunge belegt. Zähne zum größten Teile fehlend. Die noch vorhandenen sind zum größten Teile cariös, mit starkem Zahnsteinbesatz, locker in den Alveolen. Das Zahnfleisch ist schlaff, weißlich, um den Zahnhals herum gerötet; dort quellen Eitertropfen hervor. In Höhe des 2. linken unteren Molaren sieht man die Mündung eines Fistelganges, der von der infizierten Wurzel dieses Zahnes ausgeht, dessen Krone durch die Caries zerstört ist. Lippen cyanotisch.

Dyspnoe mittleren Grades. Kurzer Thorax mit fast gleichen Durchmessern. Atmung oberflächlich und ungleichmäßig durch geringere Ausdehnung und Nachschleppen der rechten Brusthälfte, besonders der Subscapulargegend, in der sich bei der Palpation vermehrte Resistenz vorfindet. Perkutorisch überall Lungenschall außer in einer breiten Zone, der rechten Brusthälfte, die vom Scapularwinkel, der Lungenbasis und der Paravertebral- und mittleren Axillarlinie begrenzt wird; dort ist der Klopfeschall stark gedämpft, mit etwas tympanitischem Beiklang, manchmal mehr, manchmal weniger ausgesprochen. Der auskultatorische Befund wechselt sehr: Perioden, in denen man gar kein Atemgeräusch hört, folgen auf Perioden, in denen man ein fauchendes, leicht amphorisches Atmen hört, begleitet von Salven von klein-, mittel- und großblasigen, in- und expiratorischen, klingenden Rasselgeräuschen, Pfeifen und Rasseln. Herz in normalen Grenzen; Herztöne leise, aber rein; Puls klein, weich, mit extrasystolischer Arrhythmie. Bauchorgane o. B.

Röntgenologisch. Links o. B. Rechts Oberlappen normal hell, Mittellappen verschleiert durch eine wenig intensive diffuse Verschattung, die sich beim Husten nicht aufhellt (seröse Pleuraverdichtung). Der Unterlappen ist zum großen Teil von einer intensiv verschatteten Zone eingenommen, mit unregelmäßigen unscharfen Grenzen (bronchopneumonische

Infiltration), in deren Bereich man in günstiger Stellung eine große Kaverne mit flüssigem Inhalt und Gasblase wahrnimmt. Diese erreicht die Größe einer kleinen Pomeranze und erstreckt sich nach hinten oben. In der Umgebung scheint die Pleura verdichtet; die rechte Zwerchfellhälfte ist wenig beweglich.

Der sehr reichliche Auswurf — die Tagesmenge schwankt zwischen 100 und 250 ccm — riecht fäulend; beim Stehen setzen sich drei Schichten ab. Mikroskopisch zahlreiche Eiterzellen, einige rote Blutkörperchen, keine elastischen Fasern. Bakteriologisch zahlreiche Kokken und Bacillen der gewöhnlichen Bronchialflora; wenige Spirochäten, einige fusiforme Stäbchen.

Es wird eine intravenöse Salvarsanbehandlung mit hohen Dosen eingeleitet, die keine Besserung herbeiführt. Die Anlegung eines Pneumothorax ist völlig unmöglich wegen der Pleuraverwachsungen und überdies gefährlich wegen der oberflächlichen Lage der Kaverne. Daher entscheidet man sich für den operativen Eingriff (breite Eröffnung der Lunge nach großer Rippensektion), der in Lokalanästhesie vorgenommen wird. Glatter postoperativer Verlauf: vollständige Heilung in etwa zwei Monaten, jetzt schon fast zwei Jahre anhaltend.

Es folgen an Zahl die Eiterungen nach operativen Eingriffen an anderen Organen und besonders im Epigastrium (Gastroenterostomie oder Magenresektion, Cholecystektomie) oder wegen Appendicitis, Darmverschluß, Hernie, und nach Eingriffen am Uterus, besonders nach Auskratzungen wegen Abort.

Auch auf diesem Gebiete widersprechen sich die Statistiken. So sollen nach FEATHERSTONE von 100 postoperativen Abscessen 90 auf Eingriffe im Epigastrium und nur 10 auf solche im Nasen-Rachenraum folgen; nach anderen amerikanischen Autoren dagegen sollen diese letzteren 40% ausmachen gegenüber nur 26% nach Laparotomie (HEDBLÖM). Nach SCHLÜTER und WEIDLEIN soll der Anteil beider Gruppen fast gleich sein und sich in bescheidenen Grenzen halten (15% bzw. 14,6% aller Abscesse). In dem folgenden Fall, den wir als Beispiel anführen, folgte die Eiterung ganz rasch auf eine Laparotomie in der oberen Bauchhälfte, die zur Entfernung von peripylorischen und periduodenalen Verwachsungen wahrscheinlich auf Grund eines Ulcus vorgenommen wurde.

Fall 3. M. G., 43jähriger Arbeiter. Familienanamnese o. B. Keine Erkrankungen der Atemorgane bisher durchgemacht. Mit 15 Jahren mehrere Ulcera mollia mit beiderseitiger Drüsenanschwellung und -eiterung. Mit 16 Jahren Go. Seit mehreren Jahren leidet er an unbestimmten Beschwerden im Oberbauch, die man auf Verwachsungen bezieht und wegen denen er einen Monat vor der Aufnahme in die Klinik operiert wird. 20 Tage nach der Operation trat Fieber auf, das in den folgenden Tagen teils kontinuierlich, teils remittierend verlief: zwei Tage später Husten mit reichlichem Auswurf, schleimig-eitrig, scheinbar stinkend.

Befund. Mann von normalem Körperbau, mit mäßigem Fettpolster; Haut und Schleimhäute blaß. Trommelschlegelfinger. Alle Drüsen etwas geschwollen. Am Kopf nichts Besonderes, keine Erkrankung im Munde.

Thorax faßförmig, mager, symmetrisch, dehnt sich bei der Atmung regelmäßig und symmetrisch aus. Kein Druckschmerz. Perkutorisch in der rechten Supraspinalgegend leichte Schallverkürzung, die weniger deutlich sich auf die Umgebung erstreckt. Auskultatorisch überall Vesiculäratmen außer über der Schallverkürzung, wo man rauhes Atmen hört und von Zeit zu Zeit einige kleinblasige, vorwiegend inspiratorische, nicht klingende Rasselgeräusche.

Sonstige Organe o. B.

Sehr reichlich Auswurf, 200—300 ccm täglich, schleimig-eitrig, stinkend, einige Spirochäten, keine Tuberkelbacillen, keine elastischen Fasern.

Röntgenologisch findet sich im rechten Oberfeld eine bronchopneumonische, konfluierende Infiltration von Hühnereigröße. Keine Zeichen von Kavernenbildung.

Es wird eine Salvarsanbehandlung mit den Dosen und nach dem Schema einer anti-luetischen Kur eingeleitet. Schon nach der ersten Injektion von 0,1 g sinkt das Fieber zur Norm ab. Die weitere Fortsetzung der Kur führt rasche Besserung herbei, so daß der

Kranke nach etwa vierwöchiger Behandlung die Klinik fieberfrei, in bestem Allgemeinzustand, ohne Husten und Auswurf verließ. Der deutlichen Besserung entsprach aber nicht der objektive Lokalbefund, der gänzlich unverändert blieb.

In anderen Fällen dagegen, die zweifellos sehr viel weniger häufig sind als die bisher besprochenen, pfropft sich die Lungeneiterung auf eine schon bestehende Veränderung auf, z. B. auf einen hämorrhagischen Lungeninfarkt nach Trauma, wie in dem folgenden Falle:

Fall 4. F. R., 34jähriger Beamter. Früher niemals krank gewesen. Vor zwei Monaten wurde er überfallen und erlitt mehrere Kontusionen am Brustkorb; abends ziemlich starke Hämoptoe, die sich am nächsten Morgen wiederholt. Zwei Tage danach trat hohes Fieber auf, das in den nächsten Tagen kontinuierlich-remittierend blieb. Stechender Schmerz an der linken Brusthälfte hinten. Husten mit schleimig-eitrig-blutigem Auswurf. Eine Woche nach Beginn der Erkrankung erbrach er plötzlich nach einem heftigen Hustenanfall massenhaft eitrig Flüssigkeit (etwa 300—400 ccm), sehr stark stinkend. Von da an blieb der Auswurf dauernd eitrig und manchmal blutig. Das Fieber bestand etwa einen Monat lang im angegebenen Typ, dann blieb er fast dauernd fieberfrei.

Befund. Normaler Körperbau, mäßiger Ernährungszustand. Temperatur 38,5°. Atmung 26. Puls 106.

Kopf und Mundhöhle o. B. Thorax regelmäßig, symmetrisch, mit weiten Intercostalräumen und stumpfen epigastrischen Winkel. Die linke Brusthälfte schleppt etwas nach. In dem Gebiet zwischen der 4. und 8. Rippe, zwischen der Paravertebral- und der hinteren Axillarlinie ist der Klopfeschall abgeschwächt und hat leichten tympanischen Beiklang. Auskultatorisch rauhes Vesiculäratmen und zahlreiche klein- und mittelblasige, in- und expiratorische, klingende Rasselgeräusche. Nach Hustenstößen hört man ein gurgelndes Geräusch.

Röntgenologisch sieht man im linken Lungenfelde eine Verschattung etwa von der Dichte des Herzschattens, mit unregelmäßigen, undeutlichen Rändern, von der Größe einer Pomeranze, den oberen Teil des Unterlappens einnehmend. Mitten in dieser Verschattung ist eine Höhle deutlich erkennbar, nur mit Luft gefüllt, von Taubeneigröße.

Ein anderes Mal wiederum führt eine Echinococcuscyste durch Verunreinigung zur Bildung einer gangränösen Absceßhöhle, wie in dem folgenden Fall unserer Beobachtung:

Fall 5. F. V., 13jähriger Schüler. Aus der früheren Anamnese ist nur ein Exanthem zu erwähnen, das in frühestem Alter auftrat und glatt abheilte, wahrscheinlich Masern. Sonst nichts, bis er vor drei Monaten aus vollster Gesundheit heraus einen heftigen stechenden Schmerz in der Gegend des rechten Schulterblattes bekam, der sich beim Atmen verstärkte; die Atembewegungen waren behindert. Kontinuierlich-remittierendes Fieber, erst nicht sehr hoch, dann immer höher ansteigend. Husten und Auswurf, erst schleimig-eitrig, dann blutig, schließlich, nach fast vierwöchigem Bestehen der Krankheit, stinkend. Seitdem zeigt das Fieber wechselnd höhere und niedrigere Perioden. Der Auswurf ist stets sehr reichlich und wird manchmal erbrochen.

Befund. Knabe von gutem Körperbau, dem Alter entsprechend entwickelt, deutlich abgezehrt und blutarm. Drüenschwellungen an Hals, Achselhöhle und Leisten. Kopf o. B. Keine Erkrankung der Zähne und des Zahnfleisches.

Thorax länglich-kegelförmig, regelmäßig entwickelt. Oberflächliche Atmung, die rechte Brusthälfte bleibt etwas zurück. In der Supraspinalgegend ist der Klopfeschall, der sonst überall normal ist, deutlich abgeschwächt. Das Atemgeräusch ist überall vesiculär außer über der beschriebenen Zone, wo Bronchialatmen hörbar ist und reichlich klein- bis mittelblasige, vorwiegend inspiratorische, deutlich klingende Rasselgeräusche.

Sonstige Organe o. B.

Röntgenologisch: Lungenfelder normal hell, außer im oberen Teil des rechten Unterfeldes, wo man einen apfelgroßen Schatten sieht, von der Dichte des Herzschattens, von rundlicher Form mit scharfen Rändern (Cyste). Hilusdrüsen vergrößert.

Sehr reichlich schleimig-eitrigem Auswurf, geballt, in drei Schichten sich absetzend; keine Tuberkelbacillen, Spirochäten und elastische Fasern. Zahlreiche Keime der gewöhnlichen Bronchialflora und Echinococcushäken.

Blutbild: Erythrocyten 3,1 Millionen, Leukocyten 18 000, Neutrophile 78 $\frac{0}{0}$, Eosinophile 5 $\frac{0}{0}$, Lymphocyten 14 $\frac{0}{0}$, große Mononucleäre 3 $\frac{0}{0}$.

Der Kranke wurde wegen vereiterter Echinococcuscyste nach der chirurgischen Abtheilung verlegt, operiert und nach etwa 6 Monaten geheilt entlassen.

Für die Entstehung dieser Formen sind zwei Möglichkeiten zu berücksichtigen; die Umbildung des Cystensackes in einen gangränösen Absceß kann erfolgen bei völlig intakter Cyste, nachdem der Parasit abgestorben und die Wandung durchlässig geworden ist, oder durch Verunreinigung der Absceßhöhle von den Luftwegen her, die entsteht, wenn der Cysteninhalt ausgehustet wird.

Ein weiteres, ziemlich häufiges Vorkommnis verdient die größte Aufmerksamkeit wegen der prognostischen und therapeutischen Folgerungen und wegen der Bedeutung, welche die genaue Diagnose in prophylaktischer und sozialer Beziehung hat, nämlich die Verbindung von Tuberkulose und Gangrän, dadurch daß eine tuberkulöse Kaverne den Absceßherd bildet, der durch Verunreinigung gangränös wird. Zu der gewöhnlichen Bakterienflora dieser Herde kommen dann Spirochäten und die eitererregenden Anaerobier, die in dem käsig-nekrotischen Detritus, der die tuberkulösen Kavernen füllt, einen hervorragend günstigen Nährboden für ihre Entwicklung finden; der an sich schon reichliche, eitrig und mit zahlreichen Tuberkelbacillen durchsetzte Auswurf wird stinkend; die anfangs subfebrile Temperatur steigt, es tritt eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein, die Symptome des Abscesses pflanzen sich auf die der Tuberkulose auf und verdecken sie.

Das gemeinsame Vorkommen beider Krankheiten, nur scheinbar eine Seltenheit, da ja die Tuberkulose so oft nur ein Laboratoriums- oder Sektionsnebefund ist, war den Klassikern des vorigen Jahrhunderts nicht unbekannt. BAYLE erwähnt es schon 1810, und nach ihm weist LAENNEC bei der Besprechung der ulcerösen Phthise auf die Möglichkeit des gemeinsamen Vorkommens beider Krankheiten hin, während später Fälle dieser Art beschrieben wurden von ANDRAL, RILLIER und BARTHEZ, LAURENCE, CHARCOT, DEMANDRE, LIANDIER, RAMDHOR, LEES, LANGLOIS u. a. Die symptomatologische Verflechtung der beiden Krankheitsbilder bietet nach CAUSSADE, TARDIEU und BLONDEL drei Möglichkeiten:

1. nur die Gangrän ist klinisch wahrnehmbar;
2. sie beherrscht wenigstens das klinische Bild in der Entwicklung;
3. beide Krankheiten finden einen deutlichen klinischen Ausdruck.

Vom Gesichtspunkt der zeitlichen Folge der beiden Affektionen, der Aufpflropfung des eitrigen Processes, des Verlaufes können wir die verschiedenen Formen auf Grund unserer Erfahrungen in drei Gruppen einteilen:

1. die Gangrän, die sich bei einem latent Tuberkulösen entwickelt;
2. die Gangrän, die den Ablauf einer gesicherten chronischen Tuberkulose begleitet;
 - a) als oberflächliche und vorübergehende Gangrän der Bronchialwände;
 - b) als Gangrän einer schon ausgebildeten Kaverne;
3. Gangrän als Komplikation einer akut verlaufenden Tuberkulose;
4. die Tuberkulose als Komplikation eines chronischen Abscesses.

In den Fällen der ersten Gruppe handelt es sich meistens um jugendliche Individuen ohne schwerere vorangegangene Lungenerscheinungen, bei denen vorher nur Andeutungen einer Spitzenverdichtung, Hilusdrüsen, pleuritische

Schübe nachweisbar waren, ohne Tuberkelbacillen im Auswurf, und bei denen sich nach und nach oder ganz plötzlich die Zeichen einer eitrigen, gangränösen Infektion zeigen, und dann das Krankheitsbild vollständig beherrschen.

Häufiger sind die Formen der zweiten Gruppe, die das gewöhnliche Bild der Kombination darbieten: das der vorübergehenden Gangrän der Bronchialwand, das schon LASÈGUE unter dem Namen „heilbare Gangrän der Bronchialendverzweigungen“ genau beschrieb, ist das günstigste, insofern als es sich häufig bei alten, sklerotischen, meist abacillären Herden findet, die sich nicht wesentlich beeinflussen lassen durch die Komplikation und sich oft spontan zurückbilden, allerdings um nach einiger Zeit an der gleichen oder einer anderen Stelle wieder

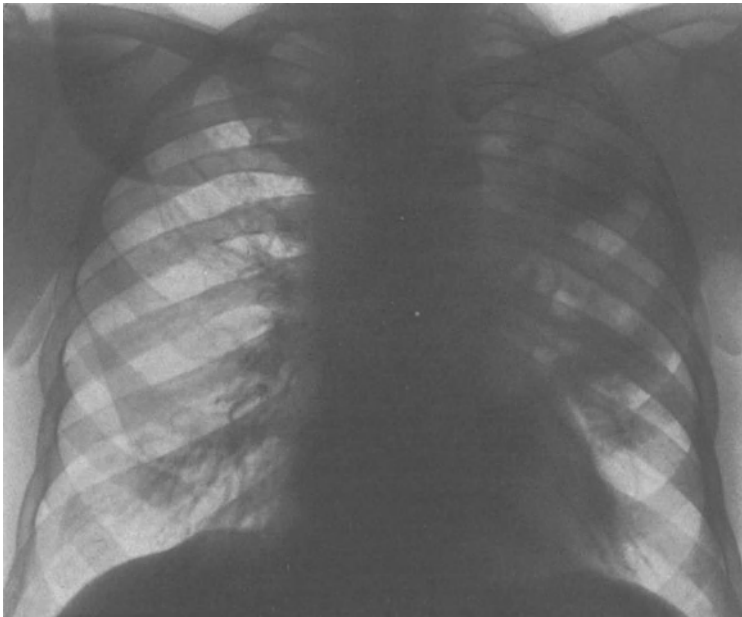


Abb. 1. Entstehung eines gangränösen Prozesses aus einem alten tuberkulösen Herd.

aufzuflackern. Viel schwerer sowohl durch das Wesen des Prozesses wie durch die Grundlage, auf der sie sich ausbildet, ist die Gangrän, die sich an den Wänden einer schon bestehenden Kaverne entwickelt und die sehr rasch zum Tode führt. Dies ist die Form, die man am häufigsten beobachtet; sie verrät sich gewöhnlich durch eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens, mit Temperatursacken, septischem Allgemeinzustand, Vermehrung des Auswurfs, der die charakteristischen Züge des gangränösen Prozesses annimmt, Durchfällen, die oft durch nichts bekämpft werden können; der tödliche Ausgang tritt nach wenigen Wochen ein. Z. B. der folgende Fall:

Fall 6. G. F., 41jähriger Gutsbesitzer. Familienanamnese o. B. Hatte als Kind Scharlach mit Nierenentzündung, die restlos ausheilte. Sonst nichts von Bedeutung außer ziemlich häufigen, aber leichten Gripeschüben, bis mit 35 Jahren Diabetes mellitus auftrat, der ihn sehr schwächte. Zwei Jahre vor der Aufnahme in die Klinik bemerkte er Abendtemperaturen, Husten mit schleimig-eitrigem Auswurf, in dem manchmal kleine Blutstreifen waren und der

einige Tuberkelbacillen enthielt. Man stellte die Diagnose: bronchopneumonische Infiltration des linken Oberlappens. Ein Versuch der Kollapstherapie scheiterte an den ausgedehnten Verwachsungen, die nicht nachgaben. Trotz aller Behandlung schritt der Prozeß fort; es traten Kavernensymptome auf. Im April 1929 wurde der Auswurf typisch gangränös; in dieser Zeit kam er zum ersten Mal in unsere Beobachtung.

Befund. Mann von ursprünglich kräftigem Körperbau, aber stark heruntergekommen und blutarm. Temperatur 38,6°. Puls 106. Atmung 32. Kopf o. B. Gebiß gesund. Keine Mundkrankheit. Thorax gut entwickelt, vom athletischen Typ, obere Apertur breit, symmetrisch. Oberflächliche, etwas einseitige Atmung, die linke Brustseite schleppt nach und dehnt sich weniger gut aus.

In der linken Supra- und Subspinal- und Supraklavikularregion ist der Klopfeschall stark verkürzt. Unter dem linken Schlüsselbein, zwischen der 2. und 3. Rippe, vom Brustbein bis zur Mitte des Schlüsselbeins, tympanitischer Beiklang. Auskultatorisch rechts rauhes Vesiculäratmen, links an den angegebenen Stellen rauhes, fast bronchiales Atmen und zahlreiche krepitierende Geräusche, und über der tympanitischen Zone großblasige, gurgelnde, postexpiratorische Geräusche. Weiter unten hört man manchmal Pleurareiben. Herz und Bauchorgane o. B.

Röntgenologisch. Diffuser, fibrös-ulceröser Prozeß der linken Lunge, besonders im Oberfelde, dort mit Pleurareaktion. Im Oberfelde sieht man eine Höhle von der Größe eines kleinen Hühnereies, mit Flüssigkeit und Luft angefüllt, umgeben von verdichtetem Lungengewebe. Rings um diese Kaverne sieht man verschiedene andere kleine Höhlen, die zum Teil mit der ersten kommunizieren.

Rechts sieht man eine Verdichtung des Hilusschattens und eine Verstärkung der Bronchial- und Gefäßzeichnung mit fibrösen Strängen, die vom Hilus ausgehen. Die Zwerchfell-Rippenwinkel sind frei. Die linke Zwerchfellhälfte ist weniger beweglich als die rechte.

Auswurf sehr reichlich, 150—200 ccm in 24 Std., vorwiegend eitrig, geballt, wenig schaumig, von gelblich-grünlicher Farbe und sehr starkem, fauligem Geruch. Mikroskopisch finden sich sehr viel Leukocyten, zum Teil in Zerfall begriffen, spärlich rote Blutkörperchen, eine reiche Bakterienflora, die vorwiegend aus Strepto- und Staphylokokken besteht und einigen Diplokokken, PFEIFFERSchen Bacillen und vereinzelt Tetragenus. Tuberkelbacillen in geringer Zahl vorhanden, ebenso elastische Fasern. Der Verlauf der Krankheit war sehr kurz. Es wird eine Insulinbehandlung begonnen, kombiniert mit Salvarsan, doch läßt sich die Entwicklung des gangränösen Herdes nicht beeinflussen. Der Kranke kam etwa einen Monat nach Beginn unserer Beobachtung ad exitum.

Ganz ungewöhnlich sind die Fälle der dritten Gruppe, also die gangränöse Infektion als Komplikation einer akut verlaufenden Tuberkulose. Uns ist kein Fall bekannt, außer dem von LEMIERRE und BERNARD, wo sich bei einem Kranken äußerst schnell ein Lungensyndrom mit den Zeichen eines gangränösen Prozesses entwickelte, aber mit zahllosen Tuberkelbacillen im Auswurf. Der anatomische Befund war der einer diffusen Miliartuberkulose mit Umwandlung der rechten Lunge in einen massiven gangränösen Block mit zentralen Einschmelzungen. Diese Fälle sind weniger wegen der Häufigkeit des Vorkommens bemerkenswert als vielmehr aus bakteriologischen Gründen, insofern als es sehr merkwürdig ist, daß Anaerobier wie die Spirochäten sich an die für den Tuberkelbacillus geltenden Lebensverhältnisse anpassen können: es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich in solchen Fällen um eine vollständige Anpassung der Tuberkelbacillen an das anaerobe Leben handelt, ein Vorgang, der nach MARPMANN ermöglicht wird durch Reduktion der Nahrungsstoffe in den Nährböden (nekrotisierende Gewebe!) unter Freiwerden von Sauerstoff.

Die Gruppe 4 bezieht sich auf die den bisherigen entgegengesetzte Möglichkeit, d. h. auf das Eindringen eines tuberkulösen Prozesses in eine schon bestehende Absceßhöhle. Derartige Fälle sind in der Literatur bisher nicht beschrieben, daher fügen wir den folgenden, schon lange von uns beobachteten Fall hier ein:

Fall 7. 22jähriger Junggeselle, Tischler. Vater an unbekannter Krankheit gestorben. Die Mutter, ein plethorischer Typ, zur Fettleibigkeit neigend, seit einigen Jahren in der Menopause, leidet an einer fibrösen Lungentuberkulose, hat häufig Bluthusten. Unser Patient litt mit 6 Monaten an einer Meningitis, die glatt ausheilte. Mit 20 Jahren erwarb er Syphilis, die durchaus ungenügend mit Quecksilberpräparaten behandelt wurde. Im Oktober 1926 begann er, scheinbar ohne jede Ursache und aus bester Gesundheit heraus, zu husten und ein reichliches, gelbliches, schleimig-eitriges, stinkendes Sputum auszuwerfen; sonst keine nennenswerten Erscheinungen, so daß der Patient seine gewöhnliche Beschäftigung fortsetzte. Nach etwa 50 Tagen trat nicht sehr hohes Fieber auf, das etwa 10 Tage lang kontinuierlich-remittierend verlief. Nach dieser Zeit schwand das Fieber, der Husten wurde weniger häufig, der Auswurf verringerte sich.

Befund. Mann von kleiner bis mittlerer Gestalt, regelmäßigem Körperbau, mäßigem Ernährungszustand. Überall Drüsen tastbar. Kopf ohne Befund. Gebiß zum Teil fehlend, zum Teil cariös, Zahnhals stark mit Zahnstein besetzt. Schilddrüse deutlich tastbar.

Thorax kurz mit fast gleichen Durchmessern, symmetrisch, dehnt sich regelmäßig und gleichmäßig bei der Einatmung aus. Nicht druckempfindlich. Perkutorisch Dämpfung über der rechten Supraspinalgegend und der Supra- und Infraclaviculargrube. Untere Lungengrenzen in normaler Höhe; die Spitzen erheben sich 3,5 cm über das Schlüsselbein. Auscultatorisch hört man in der Gegend der Dämpfung Bronchialatmen mit einzelnen, nicht konstanten, krepitierenden, deutlich klingenden Rasselgeräuschen. Im übrigen normales Vesiculäratmen.

Röntgenologisch findet sich nichts Krankhaftes in der linken Lunge. Im rechten Oberfelde sieht man eine bronchopneumonische Infiltration von Apfelgröße, mit unregelmäßigen Rändern, in deren Mitte eine aufgehellte, lufthaltige Zone (Höhlenbildung) sichtbar ist, von Taubeneigröße. Die Kaverne erscheint rund, mit unregelmäßigen Rändern, ausgezackt, eine Wand ist nicht erkennbar.

Der Auswurf ist ungewöhnlich reichlich, geballt, schleimig-eitrig, von gelbgrünlicher Farbe wie Erbrochenes, sehr stark stinkend. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich zahlreiche Keime der gewöhnlichen Bronchiaflora, aber weder Tuberkelbacillen, noch Spirochäten, noch elastische Fasern.

Die Anlegung eines Pneumothorax ist nicht möglich wegen starker pleuritischer Verwachsungen. Es wird eine Behandlung mit intratrachealen Rivanolinjektionen begonnen, die zwar die tägliche Sputummenge auf 30—40 ccm drückt, aber den objektiven Befund ganz unverändert läßt. Die mit dieser Behandlung erzielte Besserung hält bis zum Mai 1927 an. Dann trat wieder Fieber auf, der Auswurf wurde wieder reichlicher und stinkend. Schließlich trat eine Hämoptoe ein, die sich nach einigen Tagen wiederholte. Die intratracheale Rivanolbehandlung wird wieder aufgenommen, diesmal verbunden mit Adrenalininjektionen. Nach etwa einem Monat sind die Allgemeinerscheinungen und der Sputumbefund von neuem so weit gebessert, daß der Kranke im Juli 1927 entlassen wird, obgleich wieder der Absceßherd völlig unverändert bleibt.

Nach etwa einem Monat geht er wieder mit Hämoptoe und Fieber in die Behandlung einer anderen Klinik und wird von dort gebessert entlassen.

Im Februar 1928 kommt er wiederum in unsere Klinik mit Fieber, Erbrechen von stinkendem Eiter und Hämoptysen. Objektiver Befund unverändert. Die Verschlimmerung geht zurück unter Behandlung mit Expektorantien und Balsamica. Eine Salvarsanbehandlung wird versucht, eine Serie von 3 g ändert jedoch nichts an dem Befunde.

Der Kranke wird wieder im Mai 1928 entlassen. Er stellt sich von Zeit zu Zeit wieder vor und hält sich unverändert. Im Oktober 1929 erscheint er wieder einmal in der Klinik wegen einer der gewohnten Hämoptysen, die vielleicht etwas reichlicher war als die bisherigen; diesmal klagt er über starkes Schwächegefühl, das ihm jede richtige Arbeit unmöglich macht, und über Abendtemperaturen. Er sieht tatsächlich recht heruntergekommen aus. Die Untersuchung ergibt, daß die oben erwähnte Infiltration sich ausgedehnt hat; die exsudativen Zeichen, die bisher ganz spärlich waren, sind sehr viel zahlreicher. Im Auswurf finden sich Tuberkelbacillen in Massen.

Es ist sehr auffallend, daß dieser Typ der Kombination Tuberkulose — Gangrän so selten ist, weil doch die Möglichkeit sehr naheliegt, daß ein tuberkulöser

Prozeß in einem Organismus Fuß faßt, der durch einen langdauernden Eiterungsprozeß geschwächt ist, und in Organen, die durch das Bestehen eines gangränösen Abscesses schon recht mitgenommen sind. Ein Grund für dieses überraschende Verhalten ist nicht recht ersichtlich. Rein hypothetisch müßte man annehmen, daß die Fibrose, die sich im Gebiet alter Eiterherde ausbildet, und die Beschränkung der Atembewegungen, die sie hervorruft, im Gegenteil einen sehr günstigen Nährboden für die Ansiedlung von Tuberkelbacillen schaffen sollten. Man kann wohl ausschließen, daß es sich in unserem Falle um eine der von vornherein tuberkulösen Formen handelt, die erst im weiteren Verlaufe als solche erkennbar werden, wie mancher der Fälle aus den vorhergehenden Gruppen. Gegen eine solche Annahme spricht der gute Allgemeinzustand, die fast dauernde Fieberfreiheit, der von Anfang an vorhandene Geruch des Auswurfs, das fast akute Aufflammen des Prozesses, das dauernde Fehlen von Tuberkelbacillen im Auswurf.

Die Verbindung von Tuberkulose und Gangrän macht ein so schweres Krankheitsbild, daß wir ebenso wie alle anderen Autoren die Prognose als hoffnungslos bezeichnen müssen.

Eine andere Quelle von Abscessen sind die chronisch bronchopneumonischen Infektionen. Es handelt sich um gewöhnlich chronische Prozesse, die von multiplen kleinen miliaren Herden gebildet werden, sehr selten (s. den Fall von SERGENT und BORDET) von erheblicher Ausdehnung, die sich für gewöhnlich bei Personen von mäßigem Allgemeinzustand finden, die seit langer Zeit husten und bei denen sich auf der Grundlage von bronchiektatischen Prozessen, die sich schon in der Kindheit ausbilden, eine bronchiale oder bronchopneumonische Sklerose entwickelt hat. Der Ausgangspunkt der Infektion sind die Bronchien in denen sich, auch ohne daß Bronchiektasen vorhanden sein müssen, das ausfließende Sekret staut, da es infolge der Starre des Bronchus, der meist fixiert ist und durch die Sklerose der umgebenden Gewebe offen gehalten wird, nur mit Mühe ausgestoßen werden kann.

Wie in allen anderen Organen, so können sich auch in der Lunge metastatische Abscesse infolge von septischen Prozessen bilden. Sie sind beschrieben worden als Komplikation von Endokarditis, eitriger Phlebitis, Puerperalsepsis, Hauteiterungen (Furunkeln), Typhus usw. Als Erreger werden in erster Linie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und bisweilen Tetragenus (Fall von CHAUFFARD und RAMOND) genannt. Die Feststellung der septischen Natur eines Abscesses ist keineswegs leicht, insofern als der primäre Infektherd oft schon ausgeheilt ist, wenn der Lungenherd auftritt, und das positive Ergebnis einer Blutaussaat kann statt der Ursache eine Folge des Abscesses darstellen. Gewöhnlich machen sie zu Lebzeiten gar keine Erscheinungen und werden erst bei der Autopsie entdeckt. Das anatomische Bild dieser Formen ist das schon klassisch gewordene der multiplen kleinen Abscesse, von den Gefäßen ausgehend, umschlossen von einer Infiltrationszone von der Dichte eines bronchopneumonischen Herdes, aber es ist nicht ausgeschlossen, daß hierher auch viele Fälle von großen Abscessen gehören, die von einem septischen Allgemeinzustande unklarer Herkunft begleitet sind.

Selten, aber in Ländern, wo die Amöbiasis endemisch ist, sehr sorgfältig zu beachten, sind die Amöbenabscesse oder, besser gesagt, Erweichungsherde, die nachträglich infiziert sein können oder nicht. Die Ansiedlung der Amöbe

histolytica allein oder zusammen mit der *Lambliia* im Lungengewebe kann sein
 a) die einzige Lokalisation dieses Protozoen im Organismus (sehr selten);
 b) meist eine Fernmetastase einer ursprünglich intestinalen Form; c) das Ergebnis des Übergreifens eines Leberabscesses der gleichen Natur auf die Lunge oder deren Nachbarschaft; d) ein Teil einer dreifachen Lokalisation in Leber, Lunge und Hirn.

Vom Darm aus kann der Parasit die Lunge auf drei verschiedenen Wegen erreichen:

1. auf dem Lymphwege durch die Chylusgänge, die Mesenterialdrüsen, den Ductus thoracicus, die Vena subclavia dextra, das rechte Herz, die Lungenarterie;
2. auf dem Blutwege ohne Berührung der Leber durch die Anastomosen der Pfortader mit der unteren Hohlvene (rein hypothetisch und noch nicht experimentell erwiesen!);
3. auf dem Blutwege durch die Leber hindurch, also durch die Pfortader, die Leber, die Cava, das rechte Herz, die Lungenarterie.

Der Absceß sitzt gewöhnlich an der Basis der rechten Lunge; der Herd ist meistens einzeln und von geringem Umfange, selten nur miliar, noch seltener sehr umfangreich. Der Inhalt besteht aus Detritus, vielen roten und vereinzelt weißen Blutkörperchen, und nur ganz selten Parasiten; aber sobald der Absceß sich nach außen öffnet, verwandelt er sich durch die ganz unvermeidbare Verunreinigung in eine rein eitrige Masse, manchmal jauchig, in nichts mehr verschieden von den Abscessen anderer Ätiologie. In diesem Zustande kann nur der Befund von Parasiten im Auswurf oder im Stuhl die Diagnose sichern. Die Diagnose ex juvantibus durch Anwendung von Emetin hat nur beschränkten Wert, weil dessen Gebrauch auch bei Abscessen anderen Ursprungs von Nutzen gewesen sein soll.

Wegen Beispielen für diese Gruppe verweise ich auf die grundlegende Bearbeitung von IZAR aus unserer Klinik. Ich erwähne in diesem Zusammenhange nur die letzten Fälle von CANNAVÒ, zwei Jugendliche, bei denen der Lungenabsceß durch Übergreifen und Eröffnung von Leberabscessen in die Lunge entstand.

Bakteriologie.

Charakteristisch für die Bakteriologie der Lungenabscesse ist das Zusammenwirken mehrerer Mikroben. Es kommt sehr selten vor, daß die mikroskopische und kulturelle Untersuchung nur einen Erreger ergibt; in der großen Mehrzahl der Fälle finden sich dicke Kokken, morphologisch nicht gut charakterisierbar, aber den Strepto- und Staphylokokken nahestehend, Diplokokken, Bacillen jeder Form und Größe, gebogen wie Vibrionen, oft mit umgebogenem Ende wie die Perfringens, langausgezogen oder wellig gebogen, grampositiv und -negativ. Einige dieser Formen wachsen gut unter anaeroben Verhältnissen, aber nur ausnahmsweise unter Gasbildung. Die Bakterienflora eines Abscesses wechselt je nach dem klinischen Bilde im Einzelfalle und unterscheidet sich bei ein und demselben Individuum je nach Besserung oder Verschlimmerung des Leidens und je nachdem ob das Merkmal des stinkenden Geruchs vorhanden ist oder nicht. Im allgemeinen geben die Keime, die man im Auswurf findet, noch keineswegs ein getreues Abbild der bakteriologischen Verhältnisse des Abscesses; oft sind sie vielmehr zu beziehen auf die begleitende Bronchitis, oft sind es Keime,

die sich erst sekundär in dem Sekret entwickelt haben, das sich im Bronchialbaum oder in der Absceßhöhle staut und die mit dem wirklichen Erreger der Krankheit nicht das geringste zu tun haben.

Den einzigen Befund, der einen entscheidenden Wert hat, ergibt die bakteriologische Untersuchung von Eiter oder serösem Erguß, der durch Punktion aus Lunge oder Pleura entnommen ist. Dann treten deutliche Widersprüche zwischen den beiden Befunden auf: So in einem Fall von KOURILSKY, in dem durch Punktion eines Amöbenabscesses steriler Eiter gewonnen wurde, während der Auswurf eine gemischte Bakterienflora enthielt. Den gleichen Widerspruch haben wir in einem unserer Fälle beobachtet, bei einem rein eitrigen, nicht fötiden, nicht mit dem Bronchus kommunizierenden Absceß, dessen Natur sich absolut nicht feststellen ließ, wo sich aber durch die mikroskopische Untersuchung des Eiters, durch die direkte Beobachtung der Läsion auf dem Operationstisch, das Fehlen von Darmläsionen ein Amöbenabsceß ausschließen ließ. Immerhin ist die Probepunktion nicht immer möglich und auch nicht immer ratsam, so daß die bakteriologische Untersuchung nur bis zu einer gewissen Grenze anwendbar ist, wenn man aus den angeführten Gründen die Verwendung von Auswurf ablehnt. Dann bleibt ausschließlich die Entnahme von Material durch das Bronchoskop. BUCHER hat mit dieser Technik, die wenigstens die Verunreinigung durch Keime in den Bronchien vermeidet, den Eiter von 117 Abscessen untersucht (ob putride oder nicht ist nicht angegeben) und hat damit die folgenden Mikroorganismen gefunden:

Streptococcus (haemolyticus	34)	. .	00
(viridans	44)	. .	93
(non haemolyticus	15)	. .	00
Mikrococcus catarrhalis		61
Pneumococcus		50
Influenzabacillus		41
Staphylococcus albus		39
Staphylococcus aureus		22
Diphtheroide Bacillen		29
Spirochäten.		25
Fusiforme Stäbchen		25
Mikrococcus tetragenus		22
Mikrococcus pharyngis siccus		9
FRIEDLÄNDERSche Bacillen		6
Pyocyaneus		2
Diplococcus flavus		4
Proteus		2
Bacillus bronchisepticus		2
Coli		1
Nicht identifizierbar		17

Aber ohne die pathogenetische Bedeutung dieser Mikroorganismen zu verkennen, haben doch neuere Untersucher, sowohl wegen der Ähnlichkeit, die die Lungenabscesse mit der Gangrän anderer Organe und Gewebe haben, wie wegen der zahlreichen positiven Befunde, die sich gerade in dieser Richtung ergeben haben, die Aufmerksamkeit auf die Spirochäten gelenkt. Zum ersten Male von RONA (1904) bei der Lungengangrän beobachtet, sind sie im Auswurf von Abscessen, besonders von putriden, verschieden häufig von zahlreichen Untersuchern gefunden worden: DELAMARE, KLINE, PERRIN, BESANÇON und ECHEGOIN, LÉON-KINDBERG, SERGENT geben an, in allen ihren Fällen positive Befunde

gehabt zu haben; KOURILSKY bei der Mehrzahl; PARAF, WEIL, KÜSTER, GHON, ARNHEIM in geringerem Prozentsatz; ROSENTHAL nur in 15% seiner Fälle.

Zweifellos beruhen die starken Unterschiede auf der angewandten Technik. Um vergleichbare Resultate zu bekommen, muß man sich an folgende Richtlinien halten: Der Patient muß gründlich den Mund spülen mit einer verdünnten Jodlösung oder 0,2% Kalipermanganatlösung oder mit Wasserstoffsperoxyd, um die Spirochäten auszuschließen, die immer in der Mundhöhle leben, besonders wenn Caries, Alveolarpyorrhöe oder andere Mundaffektionen bestehen. Das Sputum wird frisch untersucht, ganz dünn ausgestrichen und mit einer geeigneten Methode gefärbt, z. B. mit Gentianaviolett (über der Flamme) oder mit Phenolfuchsin, das in einer Beize, etwa Gerbsäure, gelöst ist, oder mit Giemsa-lösung mit oder ohne vorherige Fixation mit Osmiumsäure oder mit Silberimpregnation nach Fontanatribondeau. Die ersten beiden Methoden haben besonderen Wert zur Orientierung, sie sind sehr rasch ausführbar und erlauben die allgemeine Feststellung von Spirochäten, sie sind aber nicht ausreichend zur Identifizierung der Keime. Zu diesem Zwecke muß man sich der anderen Methoden bedienen. Unter diesen Vorsichtsmaßregeln kann man ein Maximum an positiven Resultaten erhalten. Trotzdem aber sind die Zahlen, die wir erhalten haben, weit entfernt von denen der französischen Autoren, nämlich nur 15 positive Befunde unter 75 Fällen. Der Unterschied mag zum Teil darauf beruhen, daß wir meistens an Abscessen pneumonischen und nicht stomatologischen Ursprungs gearbeitet haben, vielleicht haben wir auch nicht immer den günstigsten Augenblick für die Untersuchung erwischt, da sich ja nach KOURILSKY Spirochäten in unregelmäßigen Schüben entleeren können, die nicht immer mit der Verschlechterung des Sputums oder des Allgemeinzustandes übereinstimmen. Und schließlich ist zu erwähnen, daß der Aufenthalt des Sekretes im Bronchialbaum und in der Absceßhöhle die Bakterienflora des Eiters weitgehend verändert und die Spirochäten zum Verschwinden bringen kann, von denen ja bekannt ist, wie überaus empfindlich sie sind. Negative Resultate haben wir auch erhalten bei 3 Fällen, bei denen wir während der Operation entnommenen Eiter untersuchen konnten, und in 5 von 6 Fällen, in denen die Untersuchungen ausgeführt wurden an Material, das von der chirurgischen Drainage putrider Abscesse stammte.

Aber ganz abgesehen von dem Nachweis der Spirochäten im Auswurf oder im Absceßinhalt wird die pathogenetische Bedeutung dieser Keime unwiderleglich bewiesen durch die histologische Untersuchung des Lungenparenchyms aus der Umgebung des Absceßherdes. Schon MUTTERMICH und SEGUIN, BESANÇON und ETCHÉGOIN, BIKOWA, MOREAU haben bei einzelnen Fällen in dieser Zone unzweifelhafte Spirochäten gefunden. In seiner kürzlich erschienenen, interessanten Monographie hat ZINSERLING das gangränöse Gewebe der verschiedensten Absceßformen untersucht und immer Spirochäten, fusiforme Stäbchen und beide in Symbiose angetroffen, und zwar auch in vollständig gesundem Gewebe, weitab von der nekrotischen Zone, und um so zahlreicher, je mehr der destruktive Prozeß der typischen Gangrän mit unaufhaltsamem Fortschreiten, mit Nekrose der Gewebe ohne Anzeichen einer peripheren Regeneration ähnelt, während sie seltener sind in den Prozessen, die Übergangsformen von der typischen Gangrän zur Eiterung darstellen wie gerade die gangränösen Lungenabscesse.

Auf Grund dieser Feststellungen nimmt er an, daß die fuso-spirilläre Symbiose das wesentliche ätiologische Element des gangränösen Prozesses darstellt. Dieser Auffassung schließen sich an PLAUT, VINCENT, BUDAY, FELDMANN, BLÜHDORN, ASCHOFF, ZLOCISTI, während GERBER, KRITSCHESKY und SEGUIN derartige gangränöse Prozesse geradezu als Spirochätosen bezeichnen. Bezüglich der pathogenen Bedeutung dieser Keime besteht heute beinahe völlige Übereinstimmung wenigstens darüber, daß sie die Art des gangränösen Prozesses bestimmen. Aber während sie nach SERGENT und BORDET einfach die Vorläufer der Infektion sind, die in den Geweben den geeigneten Zustand hervorrufen für die nekrotisierende und eitererregende Tätigkeit der Anaerobier, sollen sie nach GERBER und SEGUIN iund KRITSCHESKY das wesentliche Element des Prozesses darstellen, insofern als sie eine nekrotisierende und infiltrierende Tätigkeit entfalten, während die Anaerobier nichts weiter sein sollen als einfache Saprophyten. Nach wieder anderen Autoren (BESANÇON) sollen die Spirochäten die Ausbreitung der Nekrose bewirken. Immerhin ist doch, so eindeutig die Ergebnisse der anatomischen Untersuchungen sind, die kausale Bedeutung der Spirochäten für die Gangrän noch nicht durch das Experiment bewiesen, insofern als die Impfversuche mit reinen Spirochätenstämmen nach KRITSCHESKY und SEGUIN zu negativen Ergebnissen führten, während man positive Resultate erzielt hat durch Vermischung der Spirochäten mit proteolytisch wirkenden Bakterien wie den fusiformen Stäbchen. Umgekehrt haben MARESCH, MELCHIOR, GHON und ROMAN feststellen können, daß diese allein oder in Symbiose mit Kokken, aber in Abwesenheit von Spirochäten in den Geweben die gleichen eitrigen Prozesse hervorrufen, und SANARELLI sieht in den fusiformen Stäbchen nichts anderes als eine Entwicklungsstufe der Spirochäten.

Bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse ist es noch nicht möglich zu bestimmen, zu welcher Art die Spirochäten gehören, die man für verantwortlich für die gangränösen Lungenprozesse ansehen muß. Nach den meisten Autoren gehören sie größtenteils zur Gattung *Spironema*, aber da alle Kulturversuche regelmäßig mißlungen sind, muß man sich zur Identifizierung rein morphologischer Kriterien bedienen und einzig auf Grund der äußeren Form sie unterscheiden als *Spirochaete buccalis* COHN, *Spirochaete dentium* KOCH, *Spirochaete VINCENT* oder *Spirochaete bronchialis* CASTELLANI. Das Vorkommen von Zwischenformen mit den Charakteren der einen und der anderen Gruppe, der *Spironemen* oder der *Treponemen*, hat den größeren Teil der Autoren zu einer unitaristischen Auffassung geführt, d. h. zu der Annahme, daß eine einzige Spirochätenart vorkommt, deren wesentliche Eigenart in einem starken Polymorphismus besteht, ähnlich wie bei den Spirochäten des Mundes und des Darmkanals, eine Auffassung, die sich auf die Ähnlichkeit zwischen den Spirochäten der Bronchien und denen der Mundhöhle gründet und auf das Vorkommen einer Zwischenform, die gleichzeitig zu den Spirochäten und den *Treponemen* gehört. In demselben Sinne erklärt man die *Streptothrix PERTHES* und andere Keime dieser Art wie die fusiformen Stäbchen als identisch mit Spirochäten, und so ist auch die von VINCENT kürzlich ausgesprochene Annahme zu verstehen, daß seine Spirochäte mit der von CASTELLANI identisch sei.

Insofern glauben wir SERGENT, DELAMARE, VINCENT beipflichten zu können, die ganz allgemein von stomatogenen Spirochätosen der Atemwege, von Spirochätosen der Bronchien und der Lungen sprechen, die durch die gleichen Keime

hervorgerufen werden, die sich als Saprophyten in der Mundhöhle herumtreiben, dort besonders gern am Zahnhals sitzen und sehr häufig Stomatitis ulcerogangraenosa, Anginen und andere pathologische Prozesse der oberen Luftwege hervorrufen.

Es fehlt aber auch nicht an Stimmen, die darauf aufmerksam machen, daß sich gangränöse Prozesse ganz unabhängig von spirillären Keimen durch die Wirkung anderer Erreger ausbilden können, so durch Diphtheriebacillen (FREIMUTH und PETRUSCHKY, PASSINI und LEINER), die Anaerobier der Gruppe der gasbildenden Bacillen (TIXIER, BALDENWECK), die anaeroben fötiden Streptokokken (PILOT und DAVIS, SCHOTTMÜLLER, KISSLING), gewisse Stämme von Streptothrix und anderen fadenförmigen Elementen (PERTHES, SEIFERT, BARTELS, GRAWITZ u. a.). Und es besteht kein Zweifel darüber, daß der eine oder andere dieser Keime imstande ist, unabhängig von dem Zusammenwirken mit anderen Erregern Gangrän zu erzeugen ohne erkennbare Abweichung von dem anatomischen Bilde der fuso-spirillären Gangrän.

Wir fassen also dahin zusammen, daß wir zwar an die beherrschende Rolle der Spirochäten in der Pathogenese der gangränösen Abscesse ganz allgemein glauben, daß es uns aber nicht richtig erscheint, diese Annahme auf alle Fälle der Krankheit auszudehnen, insbesondere auf diejenigen, die zwar fötid sind, aber mehr das Bild einer einfachen Eiterung als das einer Gangrän bieten. Für Erreger dieser Formen halten wir andere Keime, die für gewöhnlich in Begleitung von Spirochäten auftreten, nämlich die putriden Streptokokken und die Anaerobier.

Pathogenese.

Wie bei allen anderen Lungenaffektionen, der Tuberkulose ebensogut wie allen Formen der Pneumonie, die ja oft genug den Ursprung eines Abscesses bildet, sucht das Studium der Pathogenese zu erforschen:

1. die Eintrittspforte, durch die die Erreger zur Lunge gelangen;
2. den Mechanismus, mit dem diese, wenn sie erst einmal da sind, Eiterung und Nekrose hervorrufen;
3. die lokalen und allgemeinen Bedingungen, die das Eindringen und Haften der Keime begünstigen.

Da man voraussetzen muß, daß die normale Lunge steril ist, da man also den autochthonen Ursprung des Eiterungsprozesses ausschließen kann, muß man den Weg suchen, auf dem die Erreger aus den verschiedensten Gebieten des Körpers zur Lunge gelangen.

Für die Formen, die auf den Mund-Nasen-Rachenraum zurückzuführen sind, werden drei Wege in Anspruch genommen: der Lymphweg, der Blutweg und der Luftweg.

Die Hypothese einer Übertragung auf dem *Lymphwege* gründet sich im wesentlichen auf die Untersuchungen von GROBER, dem es gelungen sein soll, bei Hunden und Kaninchen eine Verbindung der Lymphbahnen des Halses und der Lungen nachzuweisen. Nach diesem Autor folgte auf die Injektion von Farbstoffen, z. B. chinesischer Tusche, in die Tonsillen eine symmetrische Bindegewebsinfiltration am Halse längs des Kehlkopfes und der oberen Thoraxapertur. Die Lymphdrüsen längs der großen Halsgefäße und in der Supraclaviculargrube waren vollgestopft mit dem Farbstoff, der sich auch im

perivasculären Spaltraum vorfand. Über beiden Lungenspitzen fand sich ein fibrinöses Exsudat, in dem die Tusche erkennbar war, und diese saß noch in den mediastinalen und tracheobronchialen Drüsen. Die Ergebnisse von GROBER widersprechen allerdings den Angaben von MÜLLER und MOST, die derartige Verbindungen nicht nachweisen konnten.

Eine größere Anzahl von Anhängern hat die Theorie der Übertragung auf dem Luftwege, d. h. also der Entstehung des Abscesses durch Aspiration von septischem Material aus dem Munde und den oberen Luftwegen.

Diese Annahme kann sich berufen:

- a) auf das häufige Auftreten nach Allgemeinnarkose,
- b) auf die Möglichkeit eines unmittelbaren Nachweises des tatsächlichen Vorkommens von Aspiration,
- c) auf den hohen Prozentsatz von Fällen, die nach Tonsillektomie oder anderen Operationen an den Atemwegen auftreten, und schließlich
- d) auf die Häufigkeit, mit der gerade der Unterlappen befallen wird.

Daß es sich um tatsächliche Vorkommnisse handelt, haben amerikanische Autoren bewiesen, die mittels Bronchoskopie feststellten, daß nach Eingriffen an den Tonsillen und den Luftwegen Blut in die Trachea hinabläuft. Nach CHEVALIER JACKSON kommt dies in 60% der Fälle vor, und es ist klar, daß sich das gleiche noch viel öfter bei Vollnarkose nachweisen ließe. OCHSNER und NESBIT haben an 600 Fällen von Bronchographie, die mit der sog. passiven Methode ausgeführt wurden, zeigen können, daß nach der Anästhesierung des Rachens unmittelbar die Aspiration der Kontrastflüssigkeit in den Bronchialbaum folgte. Dieselben Autoren verabreichten Patienten, bei denen sie den weichen Gaumen anästhesiert hatten, Jodöl mit der Aufforderung, es zu verschlucken, und dann konnten sie vor dem Röntgensschirm sehen, daß das Öl in die Luftröhre statt in die Speiseröhre gelangte. Unter derartigen Bedingungen ist der Hustenreflex, der Wachhund der Unversehrtheit der Lungen, aufgehoben oder doch so stark abgeschwächt, daß die Aspiration möglich ist. Andererseits kann der Husten, der sich als ein Mittel der Atemwege zur Befreiung von Fremdkörpern darstellt, ganz im Gegenteil ein die Aspiration begünstigendes Moment darstellen, und zwar durch die tiefe Inspiration mit weit offener Glottis, die nach dem Hustenstoß erfolgt. Unsere Methode, von oberhalb der Glottis her ohne Anästhesie intratracheal zu injizieren, zeigt, wie relativ leicht in dieser Atemphase Flüssigkeit in den Bronchialbaum eindringt, besonders unter Bedingungen (wie z. B. bei Tuberkulösen im Stadium einer Hämoptoe), unter denen die Reflexerregbarkeit der Epiglottis stark herabgesetzt ist. Das relativ häufige Vorkommen von Lungenerweiterungen bei Epileptikern, bei denen im Anfall der Glottisreflex erlischt, Beobachtungen, wie das Auffinden eines kariösen Zahnes in einem Gangränherd, sprechen gleichfalls für die Bedeutung der Aspiration.

Dagegen aber spricht das Fehlschlagen aller Versuche, gangränös-abscedierende Läsionen experimentell zu erzeugen durch Einbringung von infektiösem Material in die Luftwege (Kulturen verschiedener Keime, Emulsionen von putridem Auswurf, Stückchen von infizierten Organen).

Bei Versuchen in dieser Richtung gelangten zu negativen Resultaten mit der intratrachealen Einimpfung von Anaerobiern ASCHNER, WEIDLEIN und SCHLÜTER an Hunden, KOURILSKY an Kaninchen, LAMBERT und MILLER an Affen, während es umgekehrt SMITH, PILOT und DAVIS, SHAPIRO gelungen ist, Ratten,

Hunde und Kaninchen auf dem Luftwege zu infizieren, und ALLEN und HARKAVY Hunde infizieren konnten. Es ist übrigens zu bemerken, daß auch bei verschiedenster und raffiniertester Technik der Prozentsatz an positiven Ergebnissen recht niedrig blieb: so 3 von 15 geimpften Tieren bei ALLEN und 5 von 27 bei HARKAVY. Auch wir haben einen derartigen Versuch gemacht und einem Affenweibchen die Suspension eines frisch entleerten Sputum in Kochsalzlösung, von Spirochäten wimmelnd, von einem Falle von hämorrhagischer Bronchialspirochätose stammend, intratracheal injiziert, es ist uns aber nicht gelungen, auch nur den geringsten pathologischen Prozeß in der Lunge hervorzurufen.

Dies sind die Ergebnisse verschiedener Autoren. Man wird aber nicht übersehen dürfen, daß der negative Ausfall der experimentellen Prüfung, der doch abhängig ist von einer ganzen Reihe von Umständen, von dem Versuchstier, von der angewandten Technik, von der Resistenz des betreffenden Organs, nicht genügt, um eine Hypothese zu erschüttern, die sich auf unwiderlegliche klinische Tatsachen stützt.

Die Übertragung auf dem Blutwege. Die Verfechter dieser Theorie nehmen an, daß die Lokalisation in der Lunge durch das Steckenbleiben eines septischen Embolus aus irgendeinem infektiösen Gebiet zustandekommt, und stützen ihre Hypothese auf folgende Tatsachen:

- a) die Unmöglichkeit, experimentell an Hunden auf dem Luftwege einen Absceß zu erzeugen,
- b) das ganz allmähliche Auftreten von Symptomen einer Lungenlokalisierung,
- c) die relativ häufige Entwicklung von Abscessen auch nach Operationen in Lokalanästhesie,
- d) den hohen Prozentsatz von Abscessen nach Eingriffen an infiziertem Gebiet,
- e) die Experimente, die zeigen, daß die sog. postoperativen Pneumonien durch Embolien entstehen (MASON),
- f) das Vorkommen von tödlichen postoperativen Embolien (CAPELLE).

Die Einwände gegen a) und c) kennen wir bereits. Die Möglichkeit dieser Entstehung wird gestützt durch histologische Befunde an Abscessen (z. B. nach Bauchoperationen), die keine bronchiale Veränderung aufdecken konnten, wohl aber zahlreiche Emboli, die aus roten und zahlreichen weißen Blutkörperchen bestanden und den Kern eines eitrigen alveolären Herdes bilden konnten. Die experimentelle Prüfung hat auch bezüglich dieser Art der Pathogenese widersprechende Ergebnisse gehabt. Einige Autoren, wie BIKOWA, SCHLOSSMANN, PILOT und DAVIS, KLINE, BERGER, haben durch intravenöse Injektion von infektiösem Material aus Mundaffektionen Lungenabscesse nicht erzeugen können, während HOLMANN, WEIDLEIN und SCHLÜTER zu positiven Resultaten gelangt sind.

Man muß also daran festhalten, daß alle drei Wege möglich sind für die Entstehung der verschiedenen Absceßtypen. Aber wenn für einige die Pathogenese geklärt scheint, so die Entstehung auf dem Blutwege für die multiplen kleinen Abscesse des septischen Typs oder die Schuld der Aspiration bei den multiplen Abscessen, die sich längs eines Bronchus entwickeln, so erscheint die Lage weniger klar für die bronchiektatischen Abscesse und die pneumonischen, die doch in unserer Statistik die Mehrzahl ausmachen.

Bezüglich der Pathogenese des pneumonischen Herdes, der so oft der erste Ursprung des Abscesses ist, halten sich die Lehre von der hämatogenen und die von der bronchogenen Entstehung die Waage. Beide sind durch experimentelle Daten belegt: so geben THOINOT und MASSOLIN an, eine Pneumonie durch intravenöse Injektion von Erregern hervorgerufen zu haben, ROUSSY und LEROUX wollen beim Hunde auf dem Blutwege Bronchopneumonien, ähnlich der Greisenpneumonie, erzeugt haben; ARMSTRONG, GASKELL, RUSSEL und CECIL BLAKE haben vom Bronchus aus lobäre Pneumonien erregt.

Unter den Bedingungen, die die Ansiedlung und das Haften der Erreger begünstigen, seien vor allem die Schleimhautläsionen betont, nicht nur die direkten Kontinuitätstrennungen, sondern ebenso alle entzündlichen Prozesse wie Pharyngitis, Tonsillarhypertrophie, adenoide Vegetationen, Stomatitis usw., ferner die Schluckstörungen durch Narkose, durch Lähmung des Gaumensegels (Fremdkörpergangrän), im epileptischen Anfall, bei Pharynxtumoren, die ja stets die Aspiration begünstigen.

Unter den Bedingungen, die schließlich die Entwicklung der einmal eingedrunghenen Keime ermöglichen, sind vor allem die Momente in Betracht zu ziehen, die durch Schaffung eines anaeroben Milieus den Spirochäten die Entwicklung erleichtern, also pneumonische Exsudate, Karnifikation, embolische und hämorrhagische Infarkte, ganz allgemein gesprochen infiltrative Prozesse, die in der festen fibrinösen Masse oder den entzündlichen Exsudaten den besten Nährboden für Anaerobier bieten. Neben diesem Punkte muß man ferner das infektiöse Material (BUDAY) und das Vorhandensein eines Hohlorgans als begünstigendes Element für die Vermehrung der Keime berücksichtigen.

Endlich ist unter den prädisponierenden Bedingungen die allgemeine Widerstandskraft des Organismus gegenüber Infektionen in Rechnung zu stellen. Zu diesen gehören quantitative und qualitative (Avitaminosen) Unterernährung, Infektionskrankheiten, wie Typhus, Malaria, Tuberkulose, Grippe, Syphilis usw., die chronischen Vergiftungen, besonders die Bleivergiftung durch die Stomatitis necrotica, die sie oft verursacht, und die Alkoholvergiftung, und endlich die Stoffwechselkrankheiten (Diabetes).

Pathologische Anatomie.

Die Absceßhöhle, die meist einzeln auftritt und beträchtliche Ausdehnung erreicht, sitzt gewöhnlich im rechten Unterlappen, weniger oft im linken Unterlappen oder in den Oberlappen. In dem häufigsten Fall, daß es sich um einen großen Absceß handelt, ist es meistens auch der einzige; wir haben einmal nur zwei große Höhlen beobachten können, die durch eine dünne Zwischenwand aus sklerosiertem Bindegewebe getrennt waren. Multiple kleine Aussackungen, die mit der Haupthöhle in offener Verbindung stehen und erweiterte Bronchien darstellen, finden sich bei der sog. bronchiektatischen Form. Die Größe der Höhle schwankte bei der Mehrzahl unserer Fälle zwischen der eines Hühnereies und der eines großen Apfels; in einem Falle nahm sie den ganzen Unterlappen ein.

Das anatomische Bild der Abscesse ist von Fall zu Fall sehr verschieden, je nach der Schnelligkeit und Dauer des Verlaufes und nach dem Typ der Entwicklung. Diese Unterschiede haben einige Autoren veranlaßt, akute und chronische, fötide und nicht fötide Formen getrennt zu beschreiben, während

die amerikanischen Autoren die Abscesse in drei Gruppen einteilen, und zwar die bronchiektatischen Abscesse, die eitrige Pneumonie und die extrabronchialen Abscesse.

In allgemeinen Zügen ähneln die Formen mit rascher Entwicklung der Beschreibung der Gangrän, wie sie die Klassiker gegeben haben, während man bei den umschriebenen chronischen Formen ein deutliches Vorwiegen der regenerativ-fibrösen Erscheinungen wahrnimmt. Zwischen beiden Formen besteht eine Reihe von Zwischenformen, Verbindungsglieder, bei denen wechselnd das nekrotische Element, die eitrige Infiltration, die Bindegewebsproliferation im Vordergrund steht mit gegenseitigen Überlagerungen, und wenn man auf Grund solcher besonders hervorstechender Züge lauter verschiedene Formen annehmen wollte, könnte man sie gar nicht alle einzeln beschreiben.

Die Beteiligung der Pleura ist die Regel vor allem bei den oberflächlich sitzenden Abscessen, teils in Form von oft sehr festen Adhäsionen, teils in Form von meist serösen Ergüssen, die manchmal mehr oder weniger geformte Elemente enthalten, manchmal gallig sind (pseudopleuritische Form).

Der Absceßsack zeigt sich beim Aufschneiden meist gefüllt mit rein eitrigem Flüssigkeit von graugrünllicher, grünlicher oder bräunlicher Farbe, oft ziemlich dünnflüssig, mit Brocken nekrotischen Gewebes, von fast stets fötidem Geruch. Die Wände der Kaverne sind gewöhnlich unregelmäßig ausgebuchtet; in den Fällen mit chronischem Verlauf neigen sie dazu, ziemlich glatt und fibrös zu werden. Ein Bronchus oder auch mehrere können einen Teil der Wand bilden. Manchmal sind sie bekleidet mit einem dünnen, membranösen Belag, manchmal bildet die Bronchialschleimhaut in einem Zustande der Proliferation diese Auskleidung. Das Gewebe in der Umgebung ist ödematös, weich, leicht, zerreiblich, bronchopneumonisch oder sklerotisch infiltriert, je nach dem Alter des Prozesses.

Bei der histologischen Untersuchung fällt auch bei verhältnismäßig frischen Fällen auf, wie wenig die Nekrose hervortritt und umgekehrt wie stark die Neubildung von Bindegewebe ist. Das Lungengewebe scheint in völlige Desorganisation verfallen; die Alveolen sind verschoben, ihre elastischen Fasern liegen in allen Himmelsrichtungen durcheinander und sind zum Teil zerstört; das Alveolarepithel ist mehr oder weniger degeneriert; die Bronchien sind zerfallen und werden zum Teil nur noch durch einige knorpelige Ringe dargestellt; die Lungenarterien sind zerfetzt und thrombosiert (CAUSSADE, COYON und COTONI). An den Rändern der Höhle findet man inmitten des Detritus des Lungengewebes massenhaft Keime, insbesondere Spirochäten (ZINSERLING, LÉON-KINDBERG).

Neben dem destruktiven Prozeß sieht man, wie schon erwähnt, die reichliche Bildung von Bindegewebe, das immer die Neigung hat zu schrumpfen, dadurch die Bronchien abdrosselt und so zur Bildung von bronchiektatischen Höhlen führt. Wie überstürzt sich das anatomische Bild des gangränösen Abscesses entwickelt, geht sehr schön hervor aus der folgenden Schilderung, die wir dem Sektionsprotokoll eines von unseren Fällen entnehmen, in dem der Tod wenige Wochen nach Beginn der Erkrankung eintrat:

„In der Nachbarschaft der Absceßhöhle ist das Lungenparenchym schwer verändert; in der unmittelbaren Umgebung sind die Veränderungen nekrotischer Art mit Verwandlung des Gewebes in Detritusmassen, in denen die Erkennung

zellulärer Elemente äußerst schwierig ist. In etwas weiterer Entfernung sind die Veränderungen ähnlich, aber doch etwas anders; die Parenchymelemente sind hier zwar noch erkennbar, aber doch auch schwer verändert; das Lumen der Alveolen ist verengt und z. T. gefüllt mit fibrinösem Exsudat, z. T. vollgestopft mit zellulären Blutelementen (massenhaft polynukleäre Neutrophile) und mit großen Zellen, die als abgestoßene Bronchialelemente zu deuten sind. Hämorrhagische Infiltrationen oder umschriebene Ansammlungen von Blutelementen rings um die Gefäße oder die Bronchien sind nicht zu beobachten. Die Bronchien sind an dem Prozeß beteiligt, insofern als die Schleimhaut abschilfert, an einigen Punkten ganz fehlt und die Schleimhautzellen schwere Kernschäden aufweisen.



Abb. 2. Schnitt eines akuten Lungenabscesses. Zu beachten ist die bindegewebige Neubildung rings um die Bronchien und die Gefäße.

Die Bronchien sind umgeben von einem dicken Mantel von kleinzelliger Infiltration, in der die Neutrophilen besonders zahlreich vertreten sind. Gut erhalten erscheint die RASMUSSENSCHE Muskelschicht. Geringe Veränderungen weisen die Schleimdrüsen auf. Rings um die Bronchien beginnt die Organisation eines zellreichen Bindegewebes, das noch nicht sklerotisch ist.

Die Gefäße weisen an ihren Wandungen keine bemerkenswerten Veränderungen auf. Viele sind von Gerinnseln verstopft, die schon mehr oder weniger geschrumpft sind, andere sind ganz leer. In der Umgebung fällt eine kleinzellige Infiltration auf und eine aktive Umwandlung in jugendliches Bindegewebe. Die bindegewebige Neubildung ist schon deutlich in den Gebieten des Lungengewebes, in denen die Sklerosierung des Parenchyms noch nicht sehr ausgesprochen ist.“

Die massigste Entwicklung von sklerotischem Bindegewebe findet statt bei den sog. bronchiektatischen Formen, die nach ASCHER durch folgende histologische Merkmale ausgezeichnet sein sollen:

1. Im sklerotischen Gewebe in der Peripherie des Abscesses findet man eine starke Proliferation von Bronchiolen, ähnlich der Neubildung von Gallenkanälchen bei gewissen Cirrhosen.

2. Das Bronchialepithel weist Metaplasie auf; die Wandveränderungen sind recht beträchtlich; rundzellige Infiltration, Zerstörung der elastischen Fasern und des Knorpels.

3. Die Absceßhöhle ist oft ausgekleidet mit Plattenepithel, das ganz plötzlich in das Zylinderepithel der Bronchien übergehen kann.

Klinisches Bild und Symptomatologie.

Die Buntheit des anatomischen Geschehens spiegelt sich in einer formenreichen Symptomatologie des subjektiven und objektiven Krankheitsbildes. Es wäre daher ein verfehltes Beginnen, wollte man die allen Formen gemeinsamen Merkmale hervorsuchen und auf diese Weise künstlich einen Idealtyp des Lungenabscesses konstruieren, der sich dann systematisch beschreiben ließe. Ein Versuch dieser Art wäre sicherlich sehr lehrreich und nützlich vom rein didaktischen Standpunkt aus, würde aber notwendigerweise ein symptomatologisches Gesamtbild ergeben, das nur in einigen wenigen Zügen mit der Wirklichkeit übereinstimmt, die Mehrzahl der Fälle aber nicht erfassen könnte.

Andrerseits macht die Unmöglichkeit, alle Typen des Verlaufs im einzelnen zu beschreiben und der Umfang des Gebietes, das Formen verschiedener Ätiologie, Symptomatologie, Entwicklung, Prognose und Therapie umfaßt, die Unterscheidung dieser Formen zu einer von allen Autoren anerkannten Notwendigkeit.

Dem LAENNECSchen Schema folgend unterschieden die klassischen Autoren die Gangrän von den Abscessen und teilten diese auf der Grundlage ätiologischer Merkmale in septische, pneumonische und broncho-pneumonische ein; aus der ersten Gruppe trennten sie einige Formen ab, die durch langsamen Verlauf und eine gewisse Gutartigkeit gekennzeichnet sind, und die LAENNEC als *umschriebene chronische Gangrän* bezeichnete. In neueren Klassifikationen werden verschiedene Standpunkte deutlich; die einen, besonders die französischen Autoren, halten die traditionelle Einteilung in Gangrän und Absceß aufrecht, die anderen, im wesentlichen die Deutschen und die Amerikaner, fassen die beiden Typen in einer Kategorie zusammen. So z. B. unterscheidet FRÄNKEL:

1. metapneumonische Abscesse, die oft spontan heilen und gangränös werden können;

2. chronische Abscesse, die aus der Vereiterung cirrhotischer Lungenprozesse hervorgehen und der chronischen Gangrän sehr nahestehen;

3. die Ektasien.

KÖRTE teilt die Abscesse ein in a) einfache, b) putride, c) gangränöse.

ASCHER und LILIENTHAL und nach ihnen fast alle amerikanischen Autoren stellen 4 Gruppen von Lungeneiterungen auf: a) Bronchiektasen, b) bronchiektatische Abscesse, c) eitrig Bronchopneumonien, d) extrabronchiale Abscesse.

Von den Franzosen unterscheidet HARVIER Absceß und Gangrän und unterteilt die ersteren in a) embolische, b) bronchopneumonische, c) wandernde oder perforierende, d) gangränöse, und die Gangrän in a) pneumonische Formen, b) pleuritische Formen. KOURLSKY übergeht die Gangrän mit Absicht und beschäftigt sich nur mit den Abscessen, die er in 2 große Gruppen einteilt:

fötide: a) heilbare Formen, b) lokalisierte chronische Formen, c) komplizierte Formen, die die fortschreitenden und die chronisch-ektatischen Formen einbegreifen;

nicht fötide: 1. akute: a) zum Tode führend, b) spontan heilbar; 2. chronische: die entweder nicht fötid sein können oder schließlich fötid werden können.

Auf dem französischen Kongreß in Nancy 1925 schlugen BESANÇON und DE JONG das folgende Einteilungsschema für die putriden Lungeneiterungen vor: 1. *akute* Formen ohne Lokalisationszeichen; 2. *akute* Formen mit Lokalisationszeichen; 3. lokalisierte, langsam fortschreitende Formen; 4. pleuritische Formen; 5. andere, von den vorhergehenden abweichende Formen, unter ihnen die sog. bronchitischen (identisch mit den bronchiektatischen der amerikanischen Autoren) und die Kombination von Tuberkulose und Gangrän. Wir erwähnen noch einige besonders einfache Unterteilungen, so z. B. die von LANDAU und HELD, die sich auf die Lokalisation des Herdes stützt und einfach Oberlappen- und Unterlappenabscesse unterscheidet, oder die von LAENNEC der nur die diffusen von den umschriebenen Formen trennt, und schließlich die von JOKOWSKY, der sie in leichte und schwere Formen einteilt.

Unter diesen Klassifikationen haben einige den für uns grundlegenden Fehler an sich, daß sie sich auf die klassische Einteilung in Absceß und Gangrän aufbauen, die wir nicht anerkennen können, wie wir eingehend dargelegt haben, andere sind rein anatomisch; wieder andere sind aus rein ätiologisch-pathogenetischen Kriterien abgeleitet. Alle diese Typen entsprechen nicht den Bedürfnissen der Praxis, da sie zum Teil überhaupt nur auf dem Sektionstisch erkennbar sind (z. B. die sog. septischen Abscesse), zum Teil, wie die pneumonischen und die broncho-pneumonischen, sich auf rein anatomische Kennzeichen stützen und nichts erkennen lassen von den Eigenheiten des Verlaufs, dem klinischen Typ der Läsion, der Eigenheit des betroffenen Organismus, der vorherrschenden Bakterienart, der Virulenz der Erreger.

Wir verlangen von einer neuen Klassifikation, die der Klinik der Krankheit Genüge leisten soll, daß sie sich zwar in weitestem Umfange auf die anatomischen Kenntnisse stützt, aus der anatomisch-pathologischen Form gewisse Typen ableitet und im Namen wiedergibt, aber vor allem die objektiven Erscheinungen und den Verlauf kennzeichnet, der bei bestimmten Individuen durch diese Typen vorgeschrieben ist. Eine Vereinigung des klinischen und des anatomischen Bildes — das ist es, was wir erstrebt haben in der folgenden, kürzlich schon von uns veröffentlichten Einteilung:

1. die fortschreitend-gangränöse, subakute, akute, oder perakute Form;
2. die akute, umschriebene, gangränös-abscedierende Form;
3. die akute, rezidivierende Absceßform,
4. die chronisch-rezidivierende Form;
5. die extrem chronische Form;
6. die pseudopleuritische Form;
7. der bronchiektatische Absceß.

Die Entwicklung des Abscesses wird traditionell in drei Phasen eingeteilt: ein *Vor- oder Entstehungsstadium*; den *Durchbruch in den Bronchus* (den „Brechhusten“); das *Stadium der Eiterentleerung*. Aber wenn auch dieses Schema den

Verlauf einer recht bedeutenden Anzahl von Fällen kennzeichnet, so weicht der Lauf der Krankheit doch oft genug davon ab und auch die genaueste Anamnese und der sorgsamste Untersuchungsbefund kann manchmal das eine oder andere der beiden ersten Stadien oder auch alle beide nicht feststellen, oder sie sind ganz undeutlich und in ihrer wahren Bedeutung erst nachträglich erkennbar, wenn der endgültige Verlauf der Krankheit sie klar hervortreten läßt. Besonders häufig trifft dies zu für das erste, das *Entstehungsstadium*; aber auch wenn es vorhanden ist, gibt es doch keine Regel, die den Verdacht auf einen entstehenden eitrigen Lungenprozeß sicher begründen könnte, da die allgemeine und lokale Symptomatologie genau die gleiche ist wie bei allen akuten Lungenprozessen, bei einer lobären Pneumonie, einer Bronchopneumonie, einer akuten pleuropneumonischen Anschoppung oder einer exsudativen Pleuritis, manchmal begleitet von den Zeichen einer grippalen Infektion, von Schnupfen und Heiserkeit, oder auch von einem schweren septischen Zustand. Tatsächlich fehlt ja in diesem Stadium noch die eitrige Erweichung, und die subjektiven und objektiven Symptome weisen eben nur auf einen mehr oder weniger atypischen pneumonischen Prozeß hin, aus dem sich schließlich einmal der Absceß entwickelt.

Eines der extrapulmonalen Zeichen, die die Aufmerksamkeit der Autoren erregt haben, ist die in diesem Stadium regelmäßig anzutreffende neutrophile Leukocytose. Wir müssen aber bemerken, daß nach unseren Beobachtungen bei manchen putriden Formen mit rasch fortschreitender Entwicklung die Leukocytose fehlen kann, und daß wir umgekehrt aus dem Vorhandensein der Leukocytose nicht mit Sicherheit auf die eitrige Natur des Lungenprozesses schließen dürfen, da 20—30 000 Leukocyten im ehm sich auch bei der nicht eitrigen Grippepneumonie finden können.

Zur Erleichterung der Diagnose in diesem Stadium wird von vielen Seiten die Probepunktion als sicheres Frühdiagnostikum empfohlen und in der Tat ist ja die Diagnose eindeutig geklärt, wenn es gelingt, einige Kubikzentimeter Eiter anzusaugen. Aber viel häufiger erhält man nur einige Tropfen Blut oder seröse Flüssigkeit, die aus der Hepatisationszone stammt und bakteriologisch steril ist, oder ein Exsudat mit mehr oder weniger geformten Bestandteilen, das aus der Pleura stammt, und in diesem Falle bleibt es unentschieden, ob man vor einer primären Pleuritis oder vor einer reaktiven Absceßpleuritis steht. Und dann besteht immer die Möglichkeit, daß die Nadel einen tatsächlich vorhandenen Eitersack nicht trifft, besonders bei tiefem Sitz, wenn man auch mehrmals in verschiedener Richtung oder auf einen Punkt hin von verschiedenen Stellen der Brustwand aus auf den wahrscheinlichen Sitz des Abscesses einsticht. Schließlich läßt sich nicht leugnen, daß die Punktion ein alles andere als gleichgültiger Eingriff ist, denn eine Verschleppung der Infektion in bisher noch gesunde Teile der Lunge oder noch schlimmer ein Durchbruch des Absceßsackes nach der Pleurahöhle mit nachfolgendem, meist putridem Pyopneumothorax oder endlich eine Luftembolie ist dabei leicht möglich. Der folgende Fall, der uns vor einigen Jahren passiert ist, ist in doppelter Hinsicht lehrreich, einmal wegen der dringenden Gefahr der Embolie, zum anderen hinsichtlich des geringen diagnostischen Nutzens der Punktion: Es handelte sich um einen Mann von 48 Jahren, der ein wildbewegtes Leben geführt hatte, die verschiedensten Krankheiten und Excesse jeder Art durchgemacht hatte. Seit etwa einem Jahre hatte er einen gangränösen,

chronisch-rezidivierenden Absceß. Die interne Behandlung hatte ihn wenig gebessert, und so entschloß man sich zur Operation, obwohl der schwer lokalisierbare Absceßherd ganz in der Tiefe in der Hilusgegend zu liegen schien. Es wurde eine breite Rippenresektion vorgenommen und die Lunge am Wundrande fixiert. Nach einigen Tagen versuchte der Chirurg, mittels offener Punktion bei dem nicht betäubten Patienten den Herd zu lokalisieren. Beim dritten oder vierten Nadelstich verlor der Kranke das Bewußtsein, wurde tief zyanotisch und apnoisch und starb nach wenigen Minuten. Bei der Autopsie fanden sich massenhaft Luftblasen in den großen Lungengefäßen.

Eine sichere Diagnose ist in diesem Stadium also auf keine Weise möglich. Man wird nur die Entstehung eines Abscesses vermuten können, wo eine akute pneumonische Affektion auftritt nach einem chirurgischen Eingriff (Operation in der Mundhöhle, Appendektomie, Abortausräumung), der erfahrungsmäßig eine solche Komplikation öfters nach sich zieht. In der Regel wird die Diagnose später gestellt, nämlich beim ersten eitrigem Erbrechen oder beim Beginn der fötiden Expektoration. In den typischen Fällen tritt dies in 10—15 Tagen ein. Manchmal hingegen beschränkt sich das eigentliche Entstehungsstadium auf 1—2 Tage und es folgt dann eine Zeit, in der die Allgemeinerscheinungen sehr zurückgehen, das Fieber weniger hoch und unregelmäßig wird, die Symptome in der Brust undeutlich werden und sich beschränken auf eine kaum bemerkbare Schallverkürzung und einige katarrhalische Geräusche. Manchmal fehlt das akute Anfangsstadium auch völlig und die Krankheit beginnt schleichend mit leichten Fieberbewegungen und etwas Husten mit wenig schleimig-eitrigem Auswurf. Die objektiv nachweisbaren Zeichen sind die einer mehr oder weniger umschriebenen Bronchitis und bleiben unverändert, bis fötider Auswurf, sei es in Form von Erbrechen oder als einziges Sputum, die wahre Natur des Leidens klärt.

Das Stadium des Durchbruchs in den Bronchus.

Der Zeitpunkt, zu dem sich der Durchbruch vollzieht, ist nur dann bestimmbar, wenn er plötzlich und unter überraschendem Auswerfen einer auffallenden Menge Eiter nach häufigen, krampfartigen, erstickenden Hustenanfällen (Brechhusten) erfolgt. Dieses Ereignis ist zweifellos viel weniger häufig, als es erscheinen könnte nach dem Nachdruck, mit dem die alten Autoren darauf hinweisen. Nach unserer Erfahrung tritt es nur in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle ein, und es stellt übrigens auch keineswegs immer den ersten Augenblick der Absceßentwicklung dar, insofern als oft genug die Atemluft schon vorher übel riecht und auch der Absceß schon besteht. Manchmal gehen diesem Brechhusten einige Tage lang Vorzeichen voraus: stechende Schmerzen, bald mehr, bald weniger intensiv; rezidivierende Hämoptysen; stinkender Atem und ein übler, süßlicher Geschmack, den intelligente Kranke leicht bemerken und oft bis auf die ersten Krankheits-tage zurückverfolgen können. Der Brechhusten wird öfters „befreiend“ genannt, und tatsächlich läßt sich nach der Entleerung des Absceßsackes oft eine subjektive und objektive Besserung feststellen. Die Temperatur sinkt rasch ab, um normal zu bleiben oder noch unregelmäßige geringe Erhebungen zu zeigen, dann und wann von einer plötzlichen Zacke unterbrochen, oder aber, wenn der Eiterabfluß nicht genügend ist, den intermittierenden Charakter des Eiterfiebers

anzunehmen. Zugleich mit dem Fieber sinkt, falls überhaupt schon vorhanden, die Leukocytose ab.

Das Stadium der Entleerung durch den Bronchus.

Es ist das Endstadium, das das gesamte Symptomenbild des Lungenabscesses bringt, besonders, wenn wie öfters die ersten beiden Stadien nicht erkennbar waren.

Das hervorstechendste Kennzeichen dieser Phase ist der eitrige Auswurf, verschieden bezüglich der Menge und der Beschaffenheit. Einige Kranke werfen in 24 Stunden 300—400 ccm aus, andere nur 20—30 ccm, ohne daß dieser Unterschied einen Rückschluß zuläßt auf den Absceß selbst. Die Menge des Auswurfs wechselt bei ein und demselben Patienten von einem Tage zum anderen je nach dem Grade der Sekretstauung in der Absceßhöhle. Manchmal hängt die Herausbeförderung des Eiters von der Form der Absceßhöhle und von der Lage des zuführenden Bronchus ab. So kommt es vor, daß manche Kranke nur in bestimmter Stellung auswerfen können.

Nicht weniger verschieden ist die Beschaffenheit des Auswurfs, der meistens rein eitrig und fötid ist, manchmal flüssig, besonders wenn er durch Brechhusten entleert wird und wenn die begleitende Bronchialsekretion gering ist. In anderen Fällen ist er stark schleimig, münzenförmig, von gelblicher oder grünlicher Farbe; oft enthält er Blut und ist dann rötlich gefärbt oder bräunlich, wenn der Blutfarbstoff bei längerem Verweilen in der Absceßhöhle durch die Fermentwirkung der Leukocyten reduziert worden ist. Der fötide Geruch fehlt in der Regel bei den akuten Fällen und ist im allgemeinen im Anfang des Leidens stärker, um dann allmählich im weiteren Verlauf abzunehmen. In den chronischen Fällen kann er lange Zeit ganz fehlen oder kaum bemerkbar sein, umgekehrt aber auch die ganze Umgebung des Kranken derartig verpesten, daß man schon von fern die Diagnose stellen kann.

Der Geruch ist verschieden charakterisiert worden. Man hat ihn verglichen mit faulem Wasser, mit den Gasen der Abwässer (SERGENT), mit verwesendem Aas. Im allgemeinen handelt es sich um einen süßlichen, durchdringenden Geruch, der an den Kleidern und der Umgebung der Kranken haftet, übelkeit-erregend ist und an den Geruch sich zersetzender Eiweißstoffe erinnert. Man darf den Gangrängeruch nicht verwechseln, worauf schon TROUSSEAU aufmerksam machte, mit dem Geruch, den manchmal das rein katarrhalische Bronchialsekret annimmt und der erinnert an den, den unter gewissen Bedingungen auch das Sekret der Nase, der Urethra oder der Vagina haben kann und der von dem Gestank der Gangränflüssigkeit deutlich unterschieden ist.

Bakteriologisch bietet der Auswurf nichts besonders Charakteristisches, da er die gleiche Bakterienflora enthält wie der einer gewöhnlichen Bronchitis. Der Nachweis von elastischen Fasern, dem man eine Zeitlang große Bedeutung beimaß für die Diagnose eines parenchymzerstörenden Lungenprozesses, bleibt nach KÜLBS, MARETTA u. a. in der Mehrzahl der Fälle negativ, auch bei den nicht putriden, rein eitrigen Formen. Wir haben der Suche nach diesen Elementen besondere Aufmerksamkeit gewidmet und können die Angaben obiger Autoren nur bestätigen, da wir unter sehr vielen Fällen, die zur Untersuchung kamen, nur zwei- bis dreimal elastische Fasern nachweisen konnten.

Entwicklungstypen.

1. Die fortschreitend-gangränöse, subakute, akute und perakute Form.

Diese Form der Krankheit gibt aufs genaueste das klassische Krankheitsbild der Lungengrangän wieder, zeigt aber doch einige besondere Eigenheiten. Da wir den Namen gerade in bezug auf diese und die Art ihrer Entwicklung gewählt haben, schicken wir voraus, daß sich dieser Typ von anderen ähnlichen nicht so sehr durch besonders auffallende Gangränmerkmale im anatomischen Sinne unterscheidet, sondern vielmehr durch die schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und durch die Neigung zur Ausbreitung, die die Prognose sehr trübt. Sie beginnt meistens ganz plötzlich wie eine Pneumonie mit hohem kontinuierlichem oder stark remittierendem Fieber, mit quälendem und häufigem Husten, starker Atemnot bis zum Erstickungsgefühl, von vornherein fötidem Auswurf, häufigem Bluthusten. Da die typischen Symptome sofort da sind, ist die Diagnose nicht schwer. Aber während die Allgemeinerscheinungen und die indirekten funktionellen Symptome stark im Vordergrund stehen, sind die physikalischen Zeichen im Gegensatz dazu gewöhnlich wenig auffallend. Das ist ein Gegensatz, der für alle Typen der Lungeneiterungen charakteristisch ist und den man vom diagnostischen Standpunkt aus wohl beachten muß in verdächtigen und unklaren Fällen. Der Thoraxbefund ist im allgemeinen der einer breiten pneumonischen Infiltrationszone, meist von lobärer Begrenzung. Aber die Dämpfung ist oft nur gering, der Stimmfremitus wenig abgeschwächt; die Auskultation ergibt manchmal vollständige Aufhebung des Atemgeräusches oder Bronchialatmen mit unregelmäßigen, fast krepitierenden Rasselgeräuschen. Trotz reichlichem Auswurf oder typischem Brechhusten sind Kavernensymptome meistens nicht zu finden und kommen erst bei der Röntgendurchleuchtung heraus. Oft gibt auch diese kein viel klareres Bild und zeigt nur einen Schattenstreifen mittlerer Dichte mit verwaschenen, ausgezackten Rändern ohne klar erkennbare Höhlenbildung.

Das wesentlichste Merkmal dieser Formen ist die Neigung des zerstörenden Prozesses, in immer weitere Gebiete des Lungengewebes einzudringen. Manchmal kommt es zur allmählichen Infiltration des ganzen Lappens, in dem der Prozeß begann, oder durch Übergreifen auf den benachbarten Lappen zur putriden Erweichung und Ausbildung einer Riesenkaverne, die sogar eine ganze Brusthälfte einnehmen kann und dann alle physikalischen und röntgenologischen Zeichen eines Pneumothorax gibt (LÉON-KINDBERG). Weniger oft sieht man eine fleckförmige Aussaat oder ein Übergreifen auf die andere Lunge. Jeder Ausbreitung der Infektionsherde entspricht in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens, und die verschiedenen Etappen des Lungenprozesses sind gekennzeichnet durch Temperaturzacken und oft durch Hämoptoe.

Natürlich sind diese Erscheinungen nicht ausschließlich charakteristisch für die eben besprochene Form, sondern können ebenso auch bei anderen Entwicklungstypen auftreten. Aber während sie bei anderen Typen nur Episoden von kürzerer oder längerer Dauer sind, die die verschiedenen Stadien der Erkrankung kennzeichnen, stellen sie bei unserer Form als Gesamtheit und als ununterbrochene Folge von Symptomen das wesentliche Element, die charakteristische Note dar, die eine Diagnose ermöglicht und gleichzeitig die Prognose bestimmt.

Der Ausgang ist in der Regel infaust, entweder durch die zahlreichen Komplikationen (Durchbruch in die Pleura, Hämoptoe usw.), oder durch die Rückwirkung der Gangrän auf den Allgemeinzustand, die schließlich die Widerstandsfähigkeit des kranken Körpers bricht. Der folgende Fall gibt ein beredtes Bild von den Verlaufseigentümlichkeiten dieses Typs:

Fall 8. M. B., 20jähriger Junggeselle, Barbier. Patient erfreute sich stets der besten Gesundheit und hatte nur als Kind die üblichen exanthematischen Krankheiten. Im Jahre 1918 — er war damals 9 Jahre alt — hatte er eine Grippe, die sich etwas hinzog und schließlich zu Bronchitis führte. Nach etwa 4 Wochen heilte sie ohne unmittelbare Folgen aus. Mit 14 Jahren hatte er eine zweite Bronchopneumonie, wieder grippaler Natur, die nach 40tägiger Behandlung restlos heilte. Vor etwa 6 Monaten trat nach einer afebrilen, ambulatorisch durchgemachten Grippe Husten mit wenig schleimig-eitrigem Auswurf auf, der vergeblich mit den üblichen Balsamika und Expektorantien behandelt wurde.

Vor 10 Tagen setzte ganz plötzlich ein stechender Schmerz rechts unten in der Brust ein, dazu starkes Frösteln mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Gleichzeitig wurde der Husten stärker, der Auswurf reichlicher und stinkend. Kein Erbrechen, keine Hämoptoe. Das Fieber blieb remittierend, mit Steigerungen bis 41° am Abend und morgendlichen Remissionen bis 38° .

Befund: Temperatur $38,2^{\circ}$, Puls 120, Atmung 30. Kräftig gebauter Mann mit schwach entwickelter Muskulatur und spärlichem Fettpolster. Die Haut ist feucht von starkem Schweiß, blaß und leicht cyanotisch. Trommelschlegelfinger. Hornhauttrübung auf dem rechten Auge und Ectropium beider Lider durch fortgeschrittenes Trachom. Zunge bräunlich belegt, trocken, an den Rändern und der Spitze gerötet. Zähne z. T. hohl und von dickem Zahnstein bedeckt. Zahnfleisch gerötet, spärliche Eitersekretion.

Schmäler, symmetrischer Thorax mit weiten Rippenzwischenräumen, Scapulae alatae, spitzer epigastrischer Winkel. Vorwiegend abdominale Atmung, etwas ungleichmäßig, da die rechte Brusthälfte, besonders die obere Partie, nachschleppt. Der Stimmfremitus ist rechts von der Wirbelsäule zwischen Spina und Angulus scapulae verstärkt, im übrigen über der rechten Lunge etwas abgeschwächt, über der linken Lunge normal. Perkutorisch absolute Dämpfung zwischen Spina und Angulus scapulae und zwischen Paravertebral- und hinterer Axillarlinie, relative Dämpfung darunter bis zur rechten unteren Lungengrenze. Rauhes Atmen, blasendes Expirium. Man hört klein- bis mittelblasige, in- und expiratorische, klingende Rasselgeräusche und Gurgeln. Links normaler Perkussions- und Auskultationsbefund. Herz in normalen Grenzen; Herztöne leise; Puls 120, rhythmisch, gleichmäßig, etwas weich; Blutdruck RR 100. An den Bauchorganen nichts Krankhaftes.

Röntgenologisch: Linkes Lungenfeld von normaler Helligkeit von der Spitze bis zur Lungenbasis. Die rechte Brusthälfte ist im ganzen Oberfelde ausgefüllt durch eine breite Schattzone, von gleichmäßiger Intensität, etwa der Dichte des Herzschattens, mit regelmäßiger, unmerklich in die normale Lungenzeichnung übergehender Begrenzung. Keine Kavernenzeichen. In der Höhe des Angulus scapulae eine weiche, gleichmäßige, pleuritische Verschleierung. Rippenzwerchfellwinkel frei. Zwerchfell frei beweglich. Auswurf: Menge verschieden, zwischen 10 und 150 ccm schwankend, dick eitrig, grün-gelblich, typisch gangränöser Geruch, niemals blutig. Mikroskopisch reichliche Bakterienflora vom Bronchialtyp, keine Spirochäten, Tbc-Bacillen, elastische Fasern oder Lungengewebsstückchen. Während der wenigen Tage des Aufenthalts in der Klinik wurde der Allgemeinzustand rasch schlechter. Der Puls wurde immer schneller und kleiner. Das Fieber blieb bestehen und erreichte täglich 40 und 41° . Der Absceßherd wuchs zusehends und erreichte schon am 10. Tage der Beobachtung den 8. Rippenzwischenraum, während die Zeichen der Kaverne jetzt immer deutlicher wurden. Wegen des trostlosen Allgemeinbefindens konnte eine zweite Durchleuchtung nicht vorgenommen werden. Aus demselben Grunde wurde ein operativer Eingriff abgelehnt. In diesem Zustande verließ der Kranke die Klinik auf Verlangen der Angehörigen und starb am Tage darauf zuhause. Die Dauer der Erkrankung betrug im ganzen drei Wochen.

Neben dieser perakuten, stürmischen Form gibt es andere mit etwas langsamerem Verlauf (1—3 Monate), bei denen die Allgemeinerscheinungen weniger

ausgesprochen sind, die Entwicklung des Lungenprozesses weniger stürmisch (akute und subakute Formen), bei denen aber im übrigen die Characteristica der klinischen Entwicklung die gleichen sind. In Rücksicht auf den beschränkten Raum bringen wir keine Beispiele.

Die Erfahrung, die wir bei dem genauen Studium einer Anzahl von Fällen dieser Art gesammelt haben, berechtigt uns zu einigen Betrachtungen über Pathogenese, Verlauf und Prognose dieser Erkrankungsform. Vom pathogenetischen Standpunkte aus trat in allen Fällen unserer Beobachtung mehr oder weniger eine erworbene Organdisposition hervor als Folge wiederholter Affektionen der oberen Luftwege. Dagegen besteht nicht immer eine Beziehung zwischen dem körperlichen Konstitutionstyp des Kranken und dem Verlauf der Krankheit.

Bezüglich des Verlaufes müssen wir mit Nachdruck hinweisen auf die außerordentliche Schwere dieses Typs, dessen durchschnittliche Dauer immer nur wenige Wochen beträgt. Aber es gibt auch, wenn auch nur als Ausnahme, noch akutere Fälle, deren gesamte Symptomatologie und Verlauf in dem initialen Blutsturz beschlossen ist, der mit seinem tödlichen Verlauf die Szene gleichzeitig eröffnet und beschließt.

Wenn auch die Diagnose einer Lungeneiterung in der Regel leicht zu stellen ist, so ist die Erkennung des besonderen Typs der Erkrankung doch keineswegs einfach. Ein plötzlicher Beginn mit den Zeichen einer gangränösen Einschmelzung und das äußerst schwere Allgemeinbild müssen Verdacht erregen, aber eine sichere Diagnose wird erst möglich sein, wenn der weitere Verlauf den kontinuierlich fortschreitenden Charakter des Prozesses enthüllt.

2. Die akute, umschriebene gangränös-abszedierende Form.

Sie unterscheidet sich von der vorhergehenden nur durch den Typ der Entwicklung, da die objektiven, perkutorischen und auskultatorischen Zeichen im ganzen die gleichen sind, und durch die geringere Beteiligung des Allgemeinzustandes.

Das klinische Hauptmerkmal dieser Form wird also durch eine gewisse Neigung zum Stillstand des Prozesses, d. h. zum Verlust der anfangs allen Formen gemeinsamen Neigung zum Fortschreiten. Wenn der Absceß erst einmal gebildet ist, zeigt sich das Bestreben, Wandungen auszubilden, die sich dem weiteren Fortschreiten in den Weg stellen, sich in dem einmal befallenen Lungenlappen weiter zu entwickeln bis zur endlichen Ausheilung (die auch noch eintreten kann, nachdem mehrere Schübe mit jedesmaliger Ausdehnung der nekrotischen Zone abgelaufen sind!), oder endlich in ein chronisches Stadium überzugehen. Diese Formen, denen man zweifellos eine gewisse Gutartigkeit zuerkennen muß, dürften den sog. „heilbaren“ Formen der französischen Autoren (KOURILSKY) entsprechen, insofern ganz unerwartet Heilungen vorkommen unter Anwendung der verschiedensten therapeutischen Mittel wie der antigangränösen Serotherapie, des Salvarsans, noch milderer Mittel oder geradezu rein symptomatischer Therapie.

Nach dieser Beschreibung steht unsere Form der umschriebenen Gangrän von LAENNEC nahe. Aber während man diese bisher als seltene Ausnahme ansah, sind Fälle unseren Typs so häufig, daß sie etwa 50% aller Lungeneiterungen darstellen mögen. Wie die erste Gruppe das klassische Bild der Lungengangrän

der alten Autoren wiedergibt, so bildet die zweite Gruppe das beste Beispiel des gangränösen Abscesses, der meist studierten Form, wie wir ja auch in der allgemeinen Schilderung des Abscesses die sklerotisch-nekrotische Infiltration als charakteristisch bezeichneten. Die Ätiologie ist verschieden, Pneumonie und Bronchopneumonie treten stark hervor, aber andere kausale Momente sind gleichfalls oft zu finden. Der Prozeß kann von vornherein jauchig sein, er kann aber auch als rein eitriger Prozeß beginnen und dann erst durch Hinzutritt putrider Keime in seinem Charakter verändert werden. Unseres Erachtens ist der erste Typ viel häufiger.

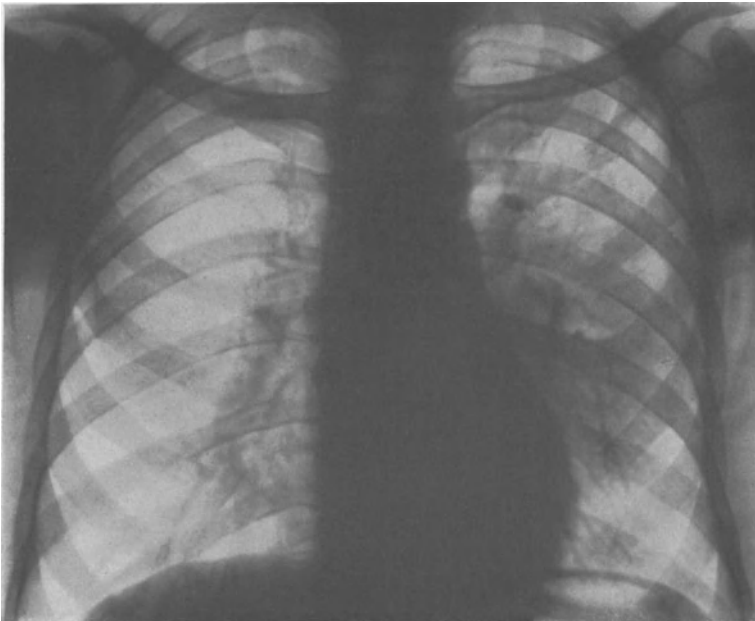


Abb. 3. Akute umschriebene Form von gangränösem Lungenabsceß des linken Unterlappens.

In der Regel erfolgt ein ganz plötzlicher Ausbruch, begleitet von allen Symptomen jeder akuten Lungeninfektion. Manchmal sind aber trotz des akuten Beginns die Allgemeinerscheinungen wenig ausgesprochen, Fieber kann fast ganz fehlen. Der initiale Brechhusten findet sich bei einer erheblichen Anzahl dieser Fälle und kann geruchlose oder auch fötide eitrig-Flüssigkeit zutage fördern, auch wenn vorher der Auswurf ganz geruchlos war, wie in dem folgenden Fall:

Fall 9. P. C., 31jähriger verheirateter, kinderloser Seemann. In der Familie sind bisher keine Lungenkrankheiten vorgekommen. In der Jugend nichts Besonderes. Mit 19 Jahren machte er während des Militärdienstes eine Bronchitis durch, die nicht ganz ausheilte; er behielt einen leichten Husten zurück mit geringem schleimig-eitrigem Auswurf frühmorgens. Im Jahre darauf zog er sich eine Lues zu, die mit einigen Injektionen eines löslichen Quecksilberpräparates ungenügend behandelt wurde. Da Husten und Auswurf immer noch anhielten, wurde er in ein Militärlazarett aufgenommen, wo ein linksseitiger Spitzenkatarrh festgestellt, als Tuberkulose bezeichnet und als Kriegsdienstbeschädigung anerkannt wurde.

Vor 2 Monaten plötzlich stechender Schmerz in der linken Brustseite, hohes Fieber und blutiger Auswurf. Es wurde die Diagnose Lungenentzündung gestellt und mit den üblichen Mitteln behandelt. Heilung in etwa 20 Tagen. Aber etwa eine Woche später, als der Patient sich schon wieder vollkommen gesund fühlte und seine Beschäftigung wieder aufnahm, bekam er nach einer Durchkühlung von neuem einen heftigen Schmerz von durchbohrendem Charakter in der Brust links unten. Der Husten, der seit der vorigen Affektion noch nicht ganz verschwunden war, wurde stärker und häufiger und förderte eine beträchtliche Menge (etwa 400 ccm in 24 Stunden) stark eitrigen, stinkenden Auswurf zutage. In diesem Zustande suchte er im April 1928 unsere Klinik auf.

Befund. Kräftig gebauter Mann mit gut entwickelter Muskulatur und mäßigem Fettpolster. Drüenschwellungen am Halse, in den Achselhöhlen, in der Ellenbeuge, in den Leistenbeugen, klein, hart, verschieblich, schmerzlos. Trockene Haut mit zahlreichen Tätowierungen, Wangen leicht cyanotisch. Trommelschlegelfinger. Zunge dick weißlich belegt, Rachen gerötet, Tonsillen hyperplastisch. Einige Zähne fehlen, die anderen sind von dickem Zahnstein bedeckt und cariös, das Zahnfleisch ist gerötet und geschwollen. Thorax faßförmig, symmetrisch, dehnt sich gleichmäßig und regelmäßig in allen Teilen aus. Periostrverdickungen am Köpfchen des linken Schlüsselbeins, am Sternum und an einigen Rippen. Der Stimmfremitus ist normal außer in einer Zone links unterhalb des Angulus scapulae bis zur unteren Lungengrenze, wo er verstärkt ist und wo der Perkussionschall deutlich abgeschwächt ist mit tympanitischem Beiklang. Am übrigen Thorax normaler Klopfeschall. Auskultatorisch überall rauhes Atmen mit einigen Rhonchi und katarhalischen Rasselgeräuschen; rechts unten Pleurareiben. Über der gedämpften Zone blasendes Atemgeräusch mit einigen krepitierenden Rasselgeräuschen.

An den übrigen Organen und Systemen kein krankhafter Befund.

Röntgenologisch. Linke Brusthälfte von normaler Helligkeit von der Spitze bis zur Basis. Hilus vergrößert. Linke Brusthälfte: Spitze von normaler Helligkeit; Hilus vergrößert mit deutlicher Gefäßzeichnung; im linken Unterlappen ausgedehnte Verschattung von der Größe eines kleinen Apfels, mit unregelmäßigen, verschwimmenden Rändern; mitten darin ist eine Aufhellung sichtbar, ohne Lungenzeichnung (Kaverne), von etwa Nußgröße. Sinus frei, Zwerchfell beweglich.

Auswurf sehr reichlich (300—400 ccm in 24 Stunden), schleimig-eitrig, münzenförmig, grünlich, manchmal mit Blut vermischt, beim Stehen charakteristische Dreischichtung.

Mikroskopisch zahlreiche Keime der gewöhnlichen Bronchialflora, keine Spirochäten, keine Tuberkelbacillen, keine elastischen Fasern. WaR + + +.

Während des Aufenthaltes in der Klinik blieb das Fieber intermittierend und schwankte zwischen 36,5° und 39,5°.

Es wurde eine Reizkörpertherapie eingeleitet mit Milchinjektionen (einen Tag um den andern 1 ccm subcutan) und unter dieser Behandlung wurde der Patient rasch fieberfrei. Dann begann eine Salvarsanbehandlung (3 g in den gewöhnlichen Dosen, intravenös), die innerhalb eines Monats zu vollkommener Ausheilung führte, klinisch und röntgenologisch. Der Erfolg hält schon 3 Jahre an.

Im Stadium der Entleerung durch den Bronchus kann das fötide Sputum durch Brechhusten („maulvolle Expektoration“) oder in einzelnen Schüben ausgeworfen werden oder beide Typen treten in unregelmäßigen Perioden wechselnd auf. Der Geruch ist im allgemeinen geringer als bei der vorhergehenden Form und erinnert eher an den einer Abfallgrube als an den Gestank verwesenden Aases. Das Fieber ist meist in der ersten Zeit kontinuierlich und hoch, wird dann, wenn gleichmäßiger Abfluß des Eiters eingetreten ist, intermittierend oder stark remittierend oder ganz unregelmäßig; in ganz leichten Fällen sinkt die Temperatur nach einer Erhebung in der Eröffnungsperiode zur Norm ab und bleibt so während der ganzen Dauer der Krankheit, vor allem wenn sie in Heilung übergeht; häufiger bleiben Abendtemperaturen bestehen, die 37,5° nicht übersteigen und hier und da von niedrigen Zacken oder von ganz fieberfreien Tagen unterbrochen sind. Das Allgemeinbefinden

ist meistens viel weniger beeinträchtigt als bei der vorhergehenden Form. Die Zunge bleibt feucht, das Sensorium ungetrübt, der Kreislauf gut, falls nicht etwa eine Myokarditis schon besteht.

Das klinische Bild wird auch hier beherrscht von dem Gegensatz zwischen der bunten allgemeinen und funktionellen Symptomatologie und den dürftigen objektiven Symptomen, die meistens auf einige Rasselgeräusche in einer umschriebenen Zone der Lunge beschränkt sind, über der eine relative Dämpfung mit tympanitischem Beiklang feststellbar ist. Kavernensymptome fehlen meistens ganz oder sind auf ein fast bronchiales Atmen mit einigen großblasigen postinspiratorischen Rasselgeräuschen beschränkt.

Die Prognose dieser Form ist besonders gut. Keine andere Form hat einen derartig hohen Prozentsatz von Heilungen aufzuweisen wie diese. Es kommen aber auch Todesfälle vor, verursacht durch Blutsturz oder andere Komplikationen, die ja während der inneren Behandlung oder postoperativ in großer Zahl auftreten können.

3. Die akute rezidivierende Absceßform.

Diese besondere Form haben wir in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung folgendermaßen abgegrenzt: „Sondergeltung beanspruchen einige Fälle, die wir, wenn sie auch in jedem einzelnen Stadium zu der vorhergehenden Gruppe gehören könnten, doch wegen des besonderen Charakters ihres Verlaufes zu der Gruppe der akuten rezidivierenden Absceßform zusammengefaßt haben, charakterisiert durch eine Folge von immer neu auftretenden Abscessen, von denen sich jeder wie ein akuter Absceß entwickelt.“

Im Beginn unterscheidet sich diese Form in nichts von den beiden vorhergehenden, weder in seinen subjektiven noch in den objektiven Symptomen.

Die akuten Erscheinungen, die hier rezidivierend auftreten, unterscheiden sich von denen, die manchmal bei den eben beschriebenen Formen oder bei der gleich noch zu beschreibenden chronischen Form vorkommen, nur durch die Tatsache, daß es sich dort um das Wiederaufflackern eines schon bestehenden Herdes handelt, hier aber um die Infektion immer neuer Gebiete des Lungenparenchyms, um die Entstehung neuer Absceßherde in der unmittelbaren Nachbarschaft des ersten oder in einiger Entfernung. Im ersten Falle, d. h. wenn die Herde, die nacheinander entstanden sind, schließlich konfluieren, muß man sich davor hüten, diese Form mit der erstbeschriebenen zu verwechseln. Man denke stets daran, daß bei diesem ersten Typ der Verlauf immer mehr oder minder rasch progressiv ist, und wenn auch einmal ein Stillstand in dem Zerstörungsprozeß eintreten kann, daß doch niemals eine auch nur teilweise Ausheilung der einmal gesetzten Schäden erfolgt, daß hier hingegen eine sozusagen zyklische Entwicklung der Krankheit vor sich geht, innerhalb deren schon wieder ein neuer Absceß in der Entstehung begriffen sein kann, während der Zustand des Kranken sich schon soweit gebessert hat, daß man an eine unmittelbar bevorstehende Heilung glauben könnte.

Um ein Schema der Symptomenfolge zu geben, kann man das ganze Syndrom in folgende Etappen gliedern: Fieber mit Begleitsymptomen; Ausbildung des Eitersackes mit den darauf bezüglichen allgemeinen und lokalen Symptomen; Entleerung des Eiters, oft mit Hämoptoe verbunden, danach Entfieberung

für längere oder kürzere Zeit bis zur Bildung eines neuen Abscesses, die sich wieder genau wie eben beschrieben vollzieht. Einzeln betrachtet erscheint jeder dieser Abscesse geradezu gutartig, so schnell verläuft seine Entwicklung und so leicht schwinden die Allgemeinsymptome, sobald erst die Entleerung eingetreten ist. Und doch gehört diese Form zu den schwersten! Oft führt eine stürmische Hämoptoe oder die Kachexie, die infolge der langen Dauer des Prozesses eintritt, zum Tode. Hinwiederum gibt es glücklichere Fälle, bei denen die Bildung von Abscessen auch einmal zum Stillstand kommt und die Lungeninfektion schließlich endgültig ausheilt. In dem folgenden Fall z. B.



Abb. 4. Akuter rezidivierender Absceß des rechten Unterlappens. Starke pleuritische Verschattung.

kam es erst zur Heilung, nachdem drei Abscesse sich in verschiedenen Teilen des rechten Unterlappens gebildet hatten.

Fall 10. R. C., 37jähriger Arzt. Familienanamnese o. B. Keine Lungenanamnese. Im Juli 1930 wurde er ganz plötzlich krank, anschließend an eine starke Abkühlung. Er hatte damals einen heftigen, stechenden Schmerz rechts unten in der Brust, am folgenden Tage häufiger, stark reizender Husten ohne Auswurf, hohes, kontinuierlich-remittierendes Fieber. Der objektive Befund, am ersten Tage negativ, bestand am folgenden Tage in leichtem Pleurareiben in der rechten Achselhöhle. Am dritten Tage ließ der Schmerz nach, es trat Auswurf auf, der anfangs schleimig war mit einigen Blutpunkten, dann ganz rötlich. Der objektive Befund blieb von nun an der einer umschriebenen Bronchopneumonie im rechten Unterlappen. Die Erscheinungen bleiben unverändert, bis am 15. Tage plötzlich Erbrechen von etwa 200 ccm stinkenden Eiters eintrat, worauf die Allgemeinerscheinungen langsam zurückgingen, so daß der Kranke nach zwei Wochen, in denen eine intravenöse Neosalvarsanbehandlung und intratracheale 5%ige Gomenolinjektionen vorgenommen wurde, die Klinik scheinbar tadellos geheilt verlassen konnte. Aber nach 20tägigem Wohlbefinden setzte der Husten wieder ein, die Temperatur stieg wieder an, der Auswurf trat

wieder auf, diesmal erst schleimig-eitrig, dann bräunlich-gangränös. Die Untersuchung ergab einen neuen Absceß in der Nähe des alten Herdes, etwas höher sitzend. Da man auf eine Kollapstherapie verzichten mußte, wegen einer wahrscheinlich vorhandenen Pleuraadhäsion (siehe den Röntgenbefund), wurde die Behandlung mit Gomenol und Salvarsan wieder aufgenommen. Auch diesmal war es möglich, der Krankheit Herr zu werden und nach dreiwöchigem Aufenthalt in der Klinik konnte der Patient als geheilt gelten. Nichtsdestoweniger erschien nach weiteren vollkommen fieberfreien 14 Tagen das gleiche Krankheitsbild wiederum in seinem ganzen Umfange. Diesmal war der Absceß an der Lungenbasis lokalisiert, ganz nahe der Stelle, wo der erste gesessen hatte, etwas mehr nach dem Sternum zu. Da man diesmal die Arsentherapie vermeiden wollte (in zwei Monaten waren im ganzen 7 g verabfolgt worden), wurde eine Vaccinetherapie eingeleitet mit Keimen, die aus dem Auswurf des Kranken gezüchtet waren. Der Rückfall verlief dieses Mal noch kürzer als die vorhergehenden. Die klinische und röntgenologische Heilung hält noch an.

Bei allen drei Schüben der Krankheit war das Fieber intermittierend oder stark remittierend. Der Auswurf war außer in den Zeiten, in denen er aus unbekanntem Gründen in der Absceßhöhle stagnierte, dauernd fötid und enthielt einige Spirochätenformen. Der physikalische Befund blieb immer gering und bestand vor allem in dem Zeichen eines Pleuraergusses, dazu kamen hier und da einige exsudative Zeichen und, besonders nach Hustenstößen, etwas amphorisches Atmen. Der Röntgenbefund, der bei allen drei Schüben erhoben werden konnte, war immer der gleiche, abgesehen von dem Sitz der Kaverne, die inmitten einer ausgedehnten Verschattung pleuritischer Natur klar erkennbar war. Die Abbildung stammt von dem ersten Krankheitsschube.

Über die Ursachen, die zu dieser besonderen Verlaufsform führen, können wir nichts Gewisses aussagen, da sie weder anatomische noch bakteriologische Eigenheiten darbieten, die zur Erklärung dienen könnten. Man könnte rein hypothetisch eine besondere Empfänglichkeit annehmen, eine gewisse Unfähigkeit des Organismus zur Immunkörperbildung, die das Haften und die Entwicklung der Keime begünstigen könnte, da ja Entwicklung, Entstehung und Symptomatologie genau die gleichen sind wie bei der akuten umschriebenen Form.

Die Diagnose läßt sich erst nachträglich stellen, d. h. nachdem man eine Folge von immer neuen Abscessen beobachtet hat. Die Prognose ist immer ernst, wenn auch Fälle vorkommen, die in Heilung ausgehen.

4. Die chronisch-rezidivierende Form.

Zum Unterschied von der vorigen Form handelt es sich hier um eine ausgesprochen chronische Affektion, bei der ein Eiterungsprozeß, der schon zum Stillstand gekommen ist, von Zeit zu Zeit in unregelmäßigen Zwischenräumen wieder aufflammt, so daß ein ständiger Wechsel der Symptome zu beobachten ist, in dessen Verlauf der nekrotische Herd immer wieder die oben beschriebenen Erscheinungen macht. Intensitätsschwankungen finden sich im allgemeinen bei allen chronischen Formen. So kann es geschehen, daß ein Absceß, den wir bei der eben zu beschreibenden Form einreihen, ein so starkes und häufiges Auf und Ab im Verlaufe zeigt, daß die Symptomatologie allmählich von der der akuten umschriebenen Form sich mehr nach der der chronischen Form verschiebt, deren Merkmale er schließlich vollkommen annimmt.

So begrenzt ist diese Erkrankungsform recht selten. Die Autoren erwähnen sie gar nicht besonders. Hier und da finden sich Beschreibungen von Fällen, die man hier einreihen könnte, ohne daß indessen die Autoren auf den besonderen Verlauf irgendwelches Gewicht legen. LÉON-KINDBERG als einziger spricht von

einer „heilbaren“ rezidivierenden Form, die nach seinen Angaben etwa unserem Typ entspricht und die er als eine der gutartigsten ansieht. Tatsächlich berichtet dieser Autor als Beispiel über einen Fall, den er zusammen mit LEMIERRE und PRÉFÈLIERRE beobachtet hat, bei dem nach dreijährigem Leiden schließlich Heilung eintrat, obwohl es sich um einen alten Alkoholiker handelte. Nach unserer Meinung ist aber ein günstiger Ausgang sogar ziemlich selten: von 7 Fällen unserer Beobachtung ist nur einer noch am Leben, dessen Allgemeinzustand auch so ist, daß auf Heilung keine Aussicht ist. Der Beginn ist immer akut, aber die Neigung zum Chronischwerden verrät sich von Anfang an in der Kürze des akuten Anfangsstadiums und der Geschwindigkeit, mit der

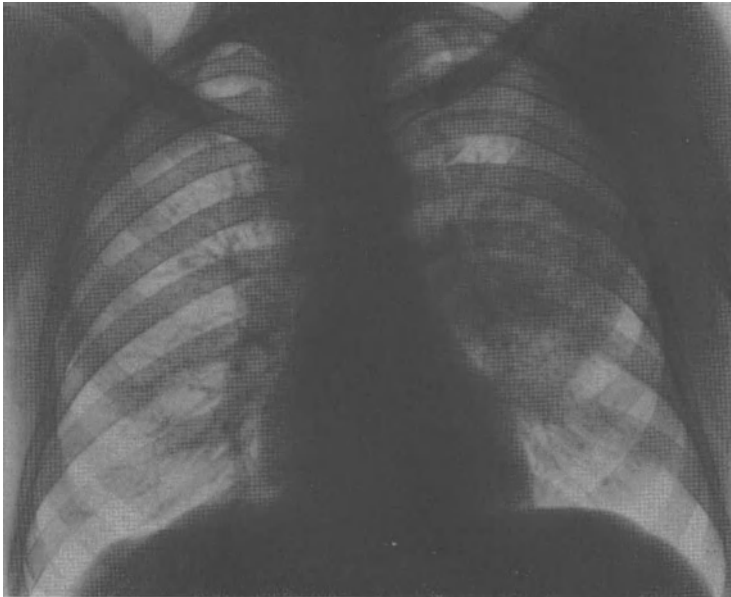


Abb. 5. Chronischer Lungenabsceß des linken Unterlappens. Pleuritische Verschattung. Höhlenbildung.

die einzelnen Phasen sich ablösen. In den Perioden relativen Wohlbefindens machen diese Kranken den Eindruck einer chronischen Bronchitis. Sie sind gewöhnlich fieberfrei, in gutem Allgemeinzustand, und können Berufsarbeit leisten, nur der Husten belästigt sie und ein mäßiger, schleimig-eitriger Auswurf, der wenig oder gar nicht stinkt. Im Augenblick des Wiederaufflammens aber steigt die Temperatur wieder an, der Auswurf wird blutig, der häßliche Geruch wird deutlich oder tritt neu auf, wenn er schon verschwunden war, die Dämpfungszone wird deutlicher und größer durch bronchopneumonische Infiltration rings um den Absceß, die Rasselgeräusche vermehren sich, Höhlensymptome werden eindeutig erkennbar an Stellen, wo man sie vorher kaum wahrnehmen konnte, man findet Zeichen einer Beteiligung der Pleura an dem Prozeß. In dem chronischen Stadium hustet der Kranke nicht direkt Eiter aus, sondern nur einen schleimig-eitrigen Auswurf, der in nichts seinen wahren Ursprung verrät.

Fall 11. R. R., 44-jähriger Maurer. Mutter an Uteruscarcinom gestorben. In der früheren Anamnese nichts Besonderes außer zahlreichen akuten Anginen, die er als Kind fast jedes Jahr zu überstehen hatte. Im Januar dieses Jahres wurde der Patient von einer akuten fieberhaften Erkrankung befallen, die als Grippe ging, innerhalb 5 Tagen mit hohem Fieber verlief und keine Zeichen einer Lokalisation erkennen ließ. Nach dieser Zeit ging die Temperatur herunter, blieb aber als leichtes Abendfieber bestehen, bis nach wenigen Tagen Husten und reichlich schleimig-eitriger, stinkender Auswurf hinzutrat. Kein einleitender Brechhusten. Von da an blieben die Symptome fast unverändert, nur unterbrochen von Perioden von 15—20-tägiger Dauer, in denen die Temperatur erheblich anstieg, der Auswurf sich vermehrte und mehr oder weniger beträchtliche Mengen Blut darin auftraten. Er kam in die Klinik während einer solchen Verschlimmerung.

Befund. Normal entwickelter Mann mit regelmäßigem Knochenbau und guter Muskulatur. Mäßiges Fettpolster. Haut und Schleimhäute blaß. Am Hals und in den Leistenbeugen Drüenschwellungen. Thorax etwas faßförmig, regelmäßig, symmetrisch. Bei der Atmung schleppt die linke Seite deutlich nach. Dort ist auch der Stimmfremitus verstärkt. Perkutorisch relative Dämpfung im Gebiet unterhalb der Clavicula und zwischen Schulterblatt und Wirbelsäule links, sonst überall lauter Lungenschall. Über diesem Gebiet rauhes Atmen mit vereinzelten klein- bis mittelblasigen, nicht klingenden Rasselgeräuschen. Kein pathologischer Befund an den übrigen Organen. Auswurf schleimig-eitrig, fötid, oft mit Blut vermischt; keine Tuberkelbacillen, keine Spirochäten oder andere pathogene Keime.

3,5 Mill. Erythrocyten, 10 000 Leukocyten, davon 78% polynucleäre Neutrophile. WaR.

Seit dem Beginn unserer Beobachtung sind trotz aller Behandlungsversuche (Neosalvarsan, Emetin) schon drei neue Schübe abgelaufen. Jeder einzelne war charakterisiert durch eine beträchtliche Vermehrung des Auswurfs, von 100—150 ccm bis auf 500 ccm und mehr am Tage. der gleichzeitig immer rein eitrig wird und Blut enthält, durch Fieber — in den Intervallen war er fieberfrei —, das abends bis 40—40,5° anstieg, durch eine in Schüben erfolgende Ausbreitung des Eiterherdes, der beim dritten Rückfall bereits den ganzen linken Unterlappen einnahm, über dem dauernd Bronchialatmen und zahlreiche krepitierende Rasselgeräusche nachweisbar waren.

Die Krankheit dauert noch an.

Sowohl bezüglich der bronchopneumonischen wie der Kavernensymptome fällt der Gegensatz zwischen der Geringfügigkeit der objektiven Zeichen und dem anatomischen Bilde des zerstörenden Prozesses auf, ein Gegensatz, der sich bei allen Lungenabscessen zeigt, und zwar um so deutlicher, je chronischer der Verlauf ist. Daraus ergibt sich die Forderung, daß die klinische Untersuchung mit peinlichster Sorgfalt durchzuführen ist und auch die geringsten Symptome beachtet und bewertet werden wollen, um zu einer exakten Diagnose zu gelangen.

Die Prognose ist zweifellos schlecht. Nach unseren eigenen Beobachtungen ist sie so gut wie infaust. Immerhin sind Heilungen auch von verschiedenen Autoren berichtet worden, und auch wir wollen diese Möglichkeit keinesfalls bestreiten, vor allem wenn der Herd wenig ausgedehnt ist, in der Tiefe des Lungenparenchyms sitzt und in weit offener Verbindung mit einem Bronchus steht, so daß die Anlegung eines Pneumothorax möglich ist.

5. Die extrem-chronische Form.

Sie beginnt gewöhnlich mit einem akuten Stadium, das in allen Einzelheiten unserem Typ 2 gleicht, und aus dem durch schrittweises Wenigerwerden der subjektiven und objektiven Symptome ohne direkten Übergang in Heilung das chronische Stadium hervorgeht. Aber wenn diese Beschreibung auch auf die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle zutrifft, so gibt es doch auch andere, bei denen auch die peinlichste Aufmerksamkeit ein akutes Anfangsstadium nicht entdecken kann. Man kann also eine von vornherein chronische Form

beobachten, bei der alle erkennbaren Allgemein- und Lokalerscheinungen fehlen bis zum Auftreten des ersten Brechhustens oder bis zu dem Tage, an dem ein bis dahin schleimig-eitriger Auswurf vom bronchitischen Typ in die charakteristische fötide Expektoration übergeht. In einem unserer Fälle z. B. erwacht eine Frau, die an ihren Atemorganen nichts gehabt hatte als vor 30 Jahren eine Lungenentzündung, plötzlich eines Nachts mit einem Gefühl unbestimmter Übelkeit, das sofort verschwand nach der Entleerung einer großen Menge mit Blut untermischten Eiters; drei Jahre lang wiederholen sich nun schon diese Brechanfälle, ohne daß der Allgemeinzustand irgendwie von dem Leiden beeinträchtigt worden wäre. Aber wenn eine solche Beobachtung auch ganz vereinzelt dasteht, so sind doch Fälle, in denen man zwar einen Beginn der Krankheit bezeichnen kann, wo aber ein akutes Anfangsstadium ganz fehlt und der Absceß von vornherein einen chronischen Eindruck macht, gar nicht so selten. Im folgenden ein Beispiel:

Fall 12. I. G., 59jähriger Junggeselle, Handlungsgehilfe. Familienanamnese o. B. Er hatte in frühester Kindheit Pocken, die leicht verliefen; im Gesicht sind noch Pockennarben sichtbar. Bis zum 21. Lebensjahre blieb er gesund. Dann bekam er eine rechtsseitige exsudative Pleuritis, von der er 5 Jahre lang ein trockenes Husteln zurückbehielt. Mit 48 Jahren hatte er eine akute Lungenerkrankung, die der behandelnde Arzt als rechtsseitige Unterlappenpneumonie bezeichnete. Er wurde gesund. Aber die gleiche Erkrankung wiederholte sich 8 Jahre später und dann noch einmal im März 1927. Von dieser letzten Erkrankung genas er nach 14 Tagen, aber nicht vollständig, da der Husten mit schleimig-eitrigem Auswurf nicht ganz wegging, sondern nach einigen Tagen wiederkam und immer heftiger wurde. Im Mai dieses Jahres hustete er wiederholt etwas Blut aus. Der Auswurf wurde fötid und wurde öfters, meist in den Nachtstunden, durch Erbrechen zutage gefördert. In dieser Zeit hatte er niemals Fieber. Wegen seines Leidens suchte er die Klinik auf.

Befund. Regelmäßig gebauter Mann mit gut entwickelter Muskulatur und normalem Tonus. Geringes Fettpolster. Leidendes Aussehen, das ihn viel älter erscheinen läßt, als er ist. Gerötetes Gesicht mit zahlreichen Teleangiectasien an der Nase und der Jochbeinegend. Die Zähne fehlen zum größten Teile, die wenigen übriggebliebenen sind meist entkalkt und wackelig. Rachenschleimhaut rau und von schleimig-eitrigem Sekret bedeckt.

Emphysematischer Thorax mit wenig ausgiebigen, aber gleichmäßigen und symmetrischen Atemexkursionen. Stimmfremitus überall normal. Mäßiger Druckschmerz subscapular rechts, dort auch eine leichte Schallverkürzung und auskultatorisch rauhes Atemgeräusch. Verlängertes Expirium überall. Über dem gedämpften Bezirk hört man zahlreiche klein- bis mittelblasige, in- und expiratorische, deutlich klingende Rasselgeräusche. Keine Kavernensymptome.

Puls 75, rhythmisch, gleichmäßig, gespannt; Arterien hart und geschlängelt. Blutdruck RR 170/110.

Röntgenologisch. Die linke Brusthälfte und die oberen Teile der rechten sind übermäßig hell. Vergrößerte Hilusdrüsen, von denen eine dichte Gefäßzeichnung sich fächerförmig nach beiden Unterlappen hinzieht. Zwischen Schulterblatt und unterer Lungengrenze rechts sieht man eine breite Infiltration mit unregelmäßigen, verwachsenen Rändern, die eine lufthaltige Kaverne von der Größe einer Nuß mit dichten Rändern umgibt.

Reichlicher Auswurf, 150—200 cm in 24 Stunden, nicht fötid, ohne Tuberkelbacillen, Spirochäten oder elastische Fasern.

Der Versuch, einen Pneumothorax auf dieser Seite anzulegen, mißlingt, weil feste und ausgedehnte Verwachsungen im Bereich des rechten Unterlappens bestehen. Daher wird zu einer intratrachealen Rivanoltherapie übergegangen, die aber nur zu einer Verminderung der Sputummengen führt. Der objektive Befund bleibt physikalisch und röntgenologisch unverändert. Erbrechen und Hämoptysen treten in unregelmäßigen Abständen immer wieder auf. Der Kranke wird auf sein Verlangen in diesem Zustande entlassen, er kommt aber schon nach einem Monat wieder, weil alle die oben beschriebenen Erscheinungen stärker geworden sind. Es wird eine intravenöse Salvarsantherapie in den bei der Syphilis-

behandlung üblichen Dosen und Intervallen eingeleitet, aber ohne jeden Erfolg. In einem Augenblick relativer Besserung geht er noch einmal nach Hause, muß sich aber noch einmal wieder aufnehmen lassen wegen wesentlicher Verschlimmerung. Dieser Wechsel von Remission und Exacerbation hält bis heute an. Der objektive Befund bleibt physikalisch und röntgenologisch immer der gleiche. Ein operativer Eingriff wird von den Chirurgen abgelehnt wegen des schlechten Allgemeinzustandes und des Alters des Patienten.

Während in der Regel die Krankheit im chronischen Stadium absclut eintönig verläuft ohne besondere Schwankungen in den subjektiven und objektiven Erscheinungen, wird in einigen Fällen der Verlauf unterbrochen von kurzen Perioden der Verschlechterung mit subfebrilen Temperaturen und einer gewissen Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, die durchaus an die vorhergehende Form erinnern, wenn sie auch weniger intensiv sind.

Die chronische Form unterscheidet sich im ganzen mehr quantitativ als qualitativ. Alles spielt sich gewissermaßen gedämpft ab, so daß sogar die Kranken in den Perioden leidlichen Wohlbefindens ihrem Beruf nachgehen können. Der Auswurf gleicht gewöhnlich ganz und gar dem einer chronischen Bronchitis. Es finden sich weder Spirochäten noch elastische Fasern noch Fetzen von Lungengewebe darin. Von Zeit zu Zeit tritt eine Hämoptoe ein, meistens nur geringeren Umfanges, und macht sich der putride Geruch des Auswurfs bemerkbar, der aber nicht die Intensität wie bei den akuten Formen annimmt, rasch wieder verschwindet und erst nach längerer oder kürzerer Zeit wieder auftaucht.

Pathologisch-anatomisch sind diese Formen gekennzeichnet durch das Überwiegen des sklerotisierenden vor dem destruktiven Prozeß, mit dem Erfolg, daß die Bindegewebsneubildung rings um den Absceß herum eine deutliche Grenze um den Eiterherd zieht und damit eine Schranke gegen die weitere Ausbreitung. Gerade bei diesen Formen findet man nicht selten eine ganz regelmäßig ausgebildete Kavernenwandung, d. h. ohne alle die unregelmäßigen Ausbuchtungen, die meistens dem gangränösen Absceß eigen sind, glatt, wie mit Schleimhaut ausgekleidet, angefüllt mit einer gelblich-grünen Masse, Schleim und Eiter gemischt, grundsätzlich unterschieden von der grünlichen, jauchigen, blutigen Flüssigkeit bei den akuten Formen.

Wir haben schon auf die Geringfügigkeit der subjektiven Erscheinungen hingewiesen, die dazu führt, daß man diese Formen leicht einmal mit einer chronischen Bronchitis oder einer adhäsiven Pleuritis verwechseln kann, weil Husten und Auswurf oder Schmerzen in der Brust oder auch die Zeichen der begleitenden Pleurareaktion ganz im Vordergrund stehen.

Meistens läßt sich das physikalische Symptomenbild folgendermaßen zusammenfassen: bei der Inspektion leichtes Nachschleppen oder kaum merkbare Einschränkung der Atemexkursion auf der kranken Seite; palpatorisch keine Druckempfindlichkeit, keine Veränderung des Stimmfremitus oder ganz verschwindende, nicht dauernd vorhandene Verstärkung oder Abschwächung gegenüber der gesunden Seite; perkutorisch undeutliche Schallabschwächung mit wenig scharfen Grenzen über einer mehr oder weniger umschriebenen Partie des Thorax, gewöhnlich nur vorn oder nur hinten wahrnehmbar, selten mit tympanitischem Beiklang; auskultatorisch rauhes Atmen, hier und da mit einigen katarrhalischen Rasselgeräuschen, manchmal mit Pleurareiben, nur ausnahmsweise mit Kavernensymptomen.

Bei so dürftigen Ergebnissen der physikalischen Untersuchungsmethoden bleibt die genaue Erkennung und Lokalisation des Absceßherdes der Röntgenuntersuchung vorbehalten. Aber auch diese kann noch versagen und die Klärung der Diagnose schuldig bleiben; sie kann das eindeutige Bild einer Kaverne zeigen, die aber derartig von einem sklerotisch verdichteten Hof umgeben ist, daß sie von einer tuberkulösen Kaverne nicht zu unterscheiden ist; oder das Bild wird umgekehrt völlig beherrscht von einer dicken Pleuraschwarte, die es sehr schwer oder ganz unmöglich macht, die Natur des zugrundeliegenden Lungenprozesses zu erkennen.

Die Diagnose wird sich also stützen müssen auf die sorgfältige Bewertung der wenigen durch peinlich sorgsame Untersuchung zu erhebenden Zeichen, wobei man die auffallende Veränderlichkeit des Befundes, die Beschaffenheit des Sputums, die Beschränkung der auskultatorischen und perkutorischen Zeichen auf eine umschriebene Lungenpartie, schließlich die Ergebnisse der Anamnese und der Röntgendurchleuchtung berücksichtigen muß.

Die Prognose ist, wenigstens *quoad vitam*, gut, wenn man auch nicht ausschließen kann, daß bei einem so lang hingezogenen Verlauf irgendeine lebensbedrohliche Komplikation eintritt. Und wenn auch Hämoptysen selten sind, die vorhandenen Pleuraverwachsungen vor einem Spontanpyopneumothorax schützen und die intensive Sklerosierung in der Umgebung des Abscesses das weitere Fortschreiten verhindert, so muß man doch immer gewärtigen, daß eine dieser Komplikationen doch einmal eintritt und mit einem Schläge das Ende herbeiführt. Die Prognose *quoad valetudinem* ist gut, insofern als trotz der langen Dauer des Leidens der Kranke immer imstande ist, noch eine gewisse nützliche Tätigkeit auszuüben. Gänzlich infaust aber ist die Prognose *quoad restitutionem ad integrum*, weil diese Art von Abscessen tatsächlich niemals zur Ausheilung kommt.

6. Die pseudopleuritische Form.

Obleich schon den klassischen Autoren bekannt und von CORBIN im Jahre 1830 beschrieben, ist diese Form dann vielfach in der Literatur übergangen worden (s. HARVIER in ROGER, WIDAL und TEISSIER). Und doch kann sie gar nicht so sehr selten sein, wenn wir in einem verhältnismäßig kurzen Zeitraum 4 Fälle beobachten konnten. Es steht fest, daß sie deswegen so oft verkannt wird, weil ihre besondere Symptomatologie sehr leicht zur Verwechslung mit den gewöhnlichen oder jauchigen Empyemen führt. Der diagnostische Irrtum ist sehr verständlich, weil eine Lungeneiterung, die von einem Pleuraerguß verdeckt oder maskiert wird, gar keine oder nur sehr spärliche Symptome macht und weil bei der, wie die amerikanischen Autoren sagen, extrabronchialen Lage dieser Abscesse das entscheidende Merkmal der fötiden Expektoration fehlt, das die Erkennung natürlich sehr erleichtern würde. Die anatomischen Grundlagen, die dieses besondere klinische Bild entstehen lassen, sind folgende:

a) Das Bestehen einer Absackung der Pleura, meistens von sehr festen Adhäsionen begrenzt, in unmittelbarer Nachbarschaft eines größeren oder kleineren Eiterherdes im Lungenparenchym und mehr oder weniger weit mit diesem kommunizierend. In diesem Falle kann der anatomische Typ der superfiziellen oder parietalen Gangrän der alten Autoren herauskommen, mit einer

Durchbrechung der Pleura visceralis und Infektion der unmittelbar in Berührung damit stehenden Pleurahöhle, oder der Typ des sog. „Kragenknochen-Abscesses“, bei dem ein in der Tiefe verborgener Lungenherd mit dem Pleuraherd durch einen fistelartigen Gang in Verbindung steht, ohne daß infolge der lokalen Eigentümlichkeit des Verlaufes der Bronchialäste ein Pyopneumothorax entsteht.

b) Das Bestehen einer großen Höhle in der Lunge, die sich exzentrisch auf den Pleuraherd zu entwickelt, so daß schließlich zwischen beiden nur noch eine ganz dünne Schicht sklerotischen Lungengewebes stehen bleibt, oder überhaupt nur noch die stark verdickte oder verwachsene Pleura. Diese Formen erinnern am meisten an die extrabronchialen Abscesse der amerikanischen Autoren, besonders die ganz an der Oberfläche gelegenen.

Es handelt sich stets um akute Formen mit plötzlichem Beginn und spärlichen Allgemein- und Lokalerscheinungen. Husten fehlt im Anfang oder ist nicht stark; der Auswurf, wenn überhaupt vorhanden, ist schleimig oder schleimig-eitrig, nicht fötid und stammt aus Bronchialherden oder den kleinen peribronchialen Begleitabscessen. Zu diesen Symptomen kommen wenig intensive Schmerzen in der Brust, eine stets anzutreffende Atemnot, die aber gleichfalls keinen hohen Grad erreicht, und hohes Fieber vom Typ des Eiterfiebers.

Die charakteristischen Kennzeichen dieser Form sind das Fehlen des Brechhustens und meistens auch der Entleerungsphase und der klare und eindeutige Befund eines Pleuraergusses. In einem besonderen Falle, den wir weiter unten ausführlich mitteilen, konnten wir eine auffallende Veränderlichkeit des objektiven Befundes feststellen; innerhalb weniger Stunden verwandelte sich eine absolute Dämpfung in eine leichte Schallverkürzung mit tympanischem Beiklang, völlig fehlendes Atemgeräusch in lautes Bronchialatmen, wohlverstanden ohne jegliche Expektoration. Die Erklärung dieses sonderbaren Verhaltens ist nicht einfach: man könnte sich vorstellen, daß zwei große Eiterhöhlen vorhanden waren, einer in der Pleura und einer in der Lunge, die miteinander in Verbindung standen, so daß, wenn sich der Eiter in dem Pleuraherd befand, absolute Dämpfung und aufgehobenes Atemgeräusch bestand, wenn er aber in den Lungenherd zurückströmte, relative Dämpfung und blasendes Atmen oder direkt Bronchialatmen zu hören war.

Fall 13. C. E., 27jähriger Jungeselle, Bauschlosser. Familienanamnese o. B. In der eigenen Anamnese nichts, was mit der Krankheit in Zusammenhang stehen könnte, die den Patienten in die Klinik führt. Er erkrankte 8 Tage vor der Aufnahme in die Klinik, am 31. Januar 1929. Die Krankheit begann mit allgemeinem Unbehagen, wahrscheinlich Fieber (nicht gemessen), Husten und wenig schleimig-eitrigem Auswurf und mäßiger Dyspnoe. In den letzten Tagen schien das Fieber zu steigen. Befund: Schmäler, hochgewachsener Mann, regelmäßiger Bau, besonders gut entwickelte und tonisierte Muskulatur. Mäßiger Ernährungszustand. Haut blaß, leichte Cyanose der Lippen und Wangen. Augen, Mund, Schlund und Rachen o. B. Schmäler Thorax mit breiten Rippenzwischenräumen und abstehenden Schulterblättern, symmetrisch gebaut. Schwere Atemnot. Oberflächliche Atmung, hauptsächlich Bauchatmung. Der untere Teil der linken Brustseite schleppt bei der Atmung nach. 42 Atemzüge in der Minute. Stimmfremitus auf der rechten Brustseite und an den oberen Partien der linken Seite normal, vom Schulterblattwinkel bis zur unteren Lungengrenze links abgeschwächt. Perkutorisch zeigt sich dort eine starke Schallverkürzung, auskultatorisch abgeschwächtes Vesiculäratmen über den untersten Rippenzwischenräumen, darüber Bronchialatmen; keine exsudativen Zeichen. Rechte Brusthälfte perkutorisch und auskultatorisch o. B. Puls klein, regelmäßig, stark beschleunigt, 124 in der Minute.

Da dieser physikalische Befund den Verdacht auf einen abgesackten Pleuraerguß erwecken mußte, nahmen wir eine Probepunktion vor, erst im neunten Rippenzwischenraum unter dem Schulterblattwinkel und ein zweites Mal im achten Zwischenraum in der hinteren Axillarlinie, beide Male ohne Erfolg.

Am nächsten Tage war das Fieber noch ebenso hoch (39,5°), die Atemnot ebenso stark. Der objektive Befund dagegen war ganz anders als am Tage vorher: über der erwähnten Dämpfung war der Stimmfremitus ganz verschwunden, und bei der Auskultation hörte man nicht mehr wie vorher Bronchialatmen, sondern in der ganzen Ausdehnung des Herdes war das Atemgeräusch aufgehoben. Wieder wurde eine Probepunktion vorgenommen, wieder ohne Erfolg.

Aus technischen Gründen konnte eine Röntgendurchleuchtung nicht ausgeführt werden. Am 6. Tage nach der Aufnahme war der objektive Befund noch unverändert. Es wurde eine dritte Probepunktion, diesmal im 7. Zwischenraum, nahe dem Schulterblattwinkel vorgenommen, und diesmal mit positivem Erfolg, es wurden etwa 30 ccm eitrige, stinkende Flüssigkeit gewonnen, die mikroskopisch aus Zelldetritus, Leukocyten und einem bunten Bakterienmisch bestand. Der Kranke wurde nach der chirurgischen Abteilung verlegt, wo sofort eine Rippenresektion vorgenommen wurde. Sie führte auf einen oberflächlich gelegenen, nicht mit den Bronchien kommunizierenden Gangränherd, der aber mit einer durch dicke Verwachsungen abgekammerten Eiterhöhle in der Pleura in Verbindung stand.

Trotz des Eingriffes starb der Kranke drei Tage später an einem Herzkollaps.

Aber außer solchen Fällen wie dem beschriebenen, bei denen ein besonderes Verhalten die Diagnose erleichtert, ist die Erkennung dieser Erkrankungsform in der Regel vor eine Reihe von Schwierigkeiten gestellt, die allein die Röntgenuntersuchung zu überwinden vermag, die ja eindeutig das Bild eines abgesackten Pleuraergusses erkennen läßt. Die Probepunktion ergibt in einigen Fällen einen dicken, blutigen, nicht fötiden Eiter, der bakteriologisch steril bleibt oder einige Keime aus der Gruppe der gewöhnlichen Eitererreger enthält. In anderen Fällen ist der angesaugte Eiter deutlich fötid und enthält eine bunte Bakterienflora, in der die Anaerobier überwiegen. Wenn es in diesem Falle ungewiß bleibt, ob es sich um eine jauchige Pleuritis oder um einen Lungenabsceß handelt, werden ätiologische und pathogenetische Überlegungen eher zur Diagnose hinleiten können als der Lokalbefund; ganz besonders wird man auf das etwaige Bestehen einer eitrigen Bauchaffektion achten müssen, die ja so häufig zu jauchiger Pleuritis führt.

Das Symptomenbild einer Pseudopleuritis können auch andere Absceßtypen annehmen, besonders in einer Periode extrabronchialer Entwicklung im Beginn der Erkrankung. Wir halten es im Augenblick noch für richtiger, sie von der eben dargestellten Gruppe abzutrennen, weil wir nicht wissen, wie sich der Verlauf der echten pseudopleuritischen Formen gestalten würde, wenn man sie sich selbst überließe, anstatt, wie uns durchaus geboten erscheint, sie chirurgischer Behandlung zuzuführen.

Die Prognose ist besonders ungünstig, weil es sich um geschlossene Formen handelt, bei denen die Toxämie rasch einen bedeutenden Grad erreicht. Von 4 Kranken dieses Typs, die wir beobachteten, und die alle chirurgisch behandelt wurden, starben 3 kurz nach der Operation, während der vierte, der sich eigentlich in keinem besseren Zustande befunden hatte als die anderen, sehr rasch genas.

7. Der bronchiektatische Absceß.

Während in der klassischen Einteilung der eitrigen Lungenprozesse Absceß und Bronchiektasie direkt gegensätzliche Bedeutung hatten und die beiden Hauptstützen für die gern geübte differentialdiagnostische Diskussion abgaben,

hat die neuere anatomisch-klinische Forschung erwiesen, daß diese beiden Erkrankungsformen, statt sich gegenseitig auszuschließen, vielmehr bei ein und demselben Individuum und in einem einheitlichen Infektionsherd der Lunge zusammen vorkommen können. Es scheint sogar die Regel zu sein, wie wir in dem Kapitel über die pathologische Anatomie sahen, daß sich in der Umgebung einer bronchiektatischen Kaverne zahlreiche kleine, peribronchiale Absceßherdchen ausbilden, die nur röntgenologisch zu erkennen sind. In dieser Kombination würde also die Bronchiektasie als Ausdruck eines, wie die Definition sagt, alten, chronischen, bronchitischen Prozesses, das primäre Element darstellen und der parenchymatöse Prozeß das sekundäre.

Aber neben dieser Form, die zweifellos vorkommt, wenn auch selten genug, gibt es andere, bei denen die ganze Entwicklung der Krankheit so schnell vor sich geht, daß man sie nicht, ohne zu künstlichen Konstruktionen greifen zu müssen, auf diesen pathogenetischen Mechanismus zurückführen kann. Es handelt sich da um Fälle, bei denen nichts von Bronchitis vorangegangen ist, bei denen sich aus vollstem Wohlbefinden heraus ein eitriger Lungenprozeß entwickelt und nach Abklingen des akuten Stadiums sich alle röntgenologischen Zeichen der Bronchialerweiterung finden.

Wir haben in dem Kapitel über die pathologische Anatomie nähere Angaben gemacht über Häufigkeit, Ursprung und Ausdehnung dieser Bronchiektasien. Danach bildet eigentlich der bronchiektatische Absceß nicht eine streng abzu-sondernde Gruppe für sich, sondern er stellt ein Extrem des anatomischen Gesamtbildes dar, das mehr oder weniger alle gangränösen Abscesse der Lunge kennzeichnet. So betrachtet erscheint der bronchiektatische Absceß als eine ganz besonders häufige Form, die sich während des gesamten Ablaufs als solcher entwickeln kann, aber ebensogut auch als Endzustand anderer Formen oder neben solchen herlaufend, so daß man pathogenetisch vier verschiedene Formen des bronchiektatischen Abscesses unterscheiden kann:

a) Er kann die einzige Manifestation einer putriden Eiterung darstellen, also bei Fällen, in denen sich ein akuter Beginn nicht feststellen läßt und die Krankheit schleichend einsetzt mit spärlichen oder ganz fehlenden Allgemeinerscheinungen, wie z. B. in einem Falle von KINDBERG und KOURILSKY.

b) Er kann auch als Vernarbungserscheinung eine chronische umschriebene, fötide Eiterung komplizieren, z. B. nach chirurgischen Eingriffen an einem Absceßherd, die eine diffuse Cirrhose der Pleura und der Lunge hervorrufen, oder wenn der Absceß extensiven Charakter annimmt und zur Bildung multipler Herde führt.

c) Die Bronchialerweiterungen können sich als Folge komplexer Lungenprozesse vom Typ einer Bronchopneumonie mit akutem Beginn entwickeln. Dann dürften sie identisch sein mit dem bronchiektatischen Absceß der Amerikaner.

d) Schließlich sind in diese Gruppe die schon erwähnten kleinen peribronchialen Abscesse einzureihen, die eine schon bestehende Bronchiektasie komplizieren.

Der Beginn ist bei der ersten Gruppe schleichend, bei der zweiten und dritten dagegen stellt er das klassische Bild des Ausbruchs aller akuten Lungenaffektionen mit stechendem Schmerz, Dyspnoe, hohem Fieber, septischem Allgemeinzustand usw. dar. So auch in dem folgenden Falle unserer Beobachtung:

Fall 14. G. G., 51jähriger Witwer, Beamter. Familienanamnese o. B. Mit 4 Jahren Diphtherie, die glatt ausheilte. Mit 16 Jahren Syphilis, die mit mehreren Quecksilberkuren behandelt wurde. Die einzige Schwangerschaft seiner Frau, die an Nephritis starb, endete mit Abort. Die jetzige Krankheit begann im April 1930 mit Schmerzen in der rechten Brustseite, unregelmäßigem Fieber, das bald intermittierenden Charakter annahm, Husten mit Auswurf, in dem Spuren von Blut waren. Diese Erkrankung wurde als Pneumonie bezeichnet, sie heilte in 2 Monaten aus, und er nahm seine Arbeit wieder auf. Von Zeit zu Zeit hatte er aber weiterhin Hustenanfälle mit Entleerung eines rein eitrigen Auswurfs. Im November 1930 neuer Fieberschub mit unregelmäßigen Temperaturen, meist nicht sehr hoch, bis zur Aufnahme in die Klinik anhaltend. Der Auswurf ist in der letzten Zeit weniger stark gewesen, niemals fötid.

Befund. Gut gebauter Mann mit mäßig entwickelter Muskulatur, in elendem Ernährungszustande. Drüenschwellungen am Hals, in den Axillen, den Leistenbeugen und in der rechten Supraklavikulargrube. Gebiß schadhafte; viele Zähne sind cariös und mit dickem Zahnstein bedeckt; das Zahnfleisch ist gerötet und geschwollen und sondert kleine Eiertropfen ab. Thorax schmal, etwas faßförmig, asymmetrisch, rechts stärker ausladend, aber bei der Atmung weniger ausgedehnt. Keine Druckschmerzhaftigkeit. Stimmfremitus leicht verstärkt in den untersten Partien der rechten Brusthälfte. Perkutorisch findet sich eine relative Dämpfung rechts zwischen Paravertebral- und hinterer Axillarlinie vom Scapulawinkel abwärts bis zur unteren Lungengrenze. Über diesem Gebiet ist das Atemgeräusch etwas blasend und von einigen nicht konstanten, krepitierenden Rasselgeräuschen begleitet. Vereinzelt diffuse Rhonchi über der übrigen Lunge.

An den anderen Organen kein krankhafter Befund. Auswurf reichlich, 100—300 ccm in 24 Stunden, schleimig-eitrig, gelbgrünlich, nicht fötid, hin und wieder etwas blutig, vereinzelt verschiedene Spirochäten.

Röntgenologisch zeigt sich das linke Lungenfeld normal hell von der Spitze bis zur Basis, nur in der Hilusgegend unregelmäßige Schatten, die als hyperplastische Drüsen gedeutet werden. Rechts keine Veränderung im Oberlappen. Der Hilus ist vergrößert, von ihm ausgehend zahlreiche dichte Stränge nach allen Seiten. Im unteren Lungenfeld sieht man kleine Schattenflecke, rund oder unregelmäßig wie Rauchkringel, teils konfluierend, teils durch übermäßig aufgehellte Zonen voneinander getrennt. Eine Kaverne ist nicht erkennbar. Nach intratrachealer Jodipininjektion (20 ccm 20% Lösung) erscheint dieser Lappen übersät von kleinen Jodspiegeln und von handschuhfingerförmigen Gebilden besonders im unteren Anteil. Auch die kleinen Bronchien haben sich gefüllt.

2 Millionen Erythrocyten, 3900 Leukocyten, davon 70% neutrophile Polynucleäre, 25% Lymphocyten, 1% Eosinophile, 4% Monocyten. Wa.R. negativ.

Es wurde eine Salvarsantherapie eingeleitet nach dem Schema einer antiluetischen Kur. Nach 6 Injektionen (im ganzen 2,1 g) verschwand das Fieber, das vorher, wenn auch nicht täglich, 38,5° erreicht hatte, ohne wiederzukehren. Auf die Sputummenge und den objektiven Befund hatte die Behandlung jedoch gar keinen Einfluß, beide blieben unverändert. Ebenso hatten wiederholte therapeutische intratracheale Jodipininjektionen keinerlei günstige Wirkung.

Bei der letzten der oben abgegrenzten Möglichkeiten endlich ist die Anamnese die einer gewöhnlichen bronchiektatischen Bronchitis, auf die sich in einem bestimmten Augenblick ein putrider Prozeß aufpflanzt. Der Übergang der einen Form in die andere erfolgt gewöhnlich schrittweise.

Die Symptomatologie ist im ganzen übereinstimmend unabhängig vom Beginn, wenn sich auch Schwankungen im Verlauf feststellen lassen, die von dem Aufflammen oder Abklingen des Prozesses abhängig sind. Eine Ausnahme machen nur die Fälle, die sich von einer ektasierenden Bronchitis ableiten, insofern als hier die Symptomatologie beherrscht wird von diffusen bronchitischen Erscheinungen, unter denen die Symptome der Absceßbildung nicht leicht erkennbar sind. Bei der Mehrzahl der Fälle wiederholt sich die Symptomatologie der chronischen Formen ganz allgemein, d. h. man findet über einem umschriebenen Gebiet des Thorax, meistens über einem Unterlappen, eine relative Dämpfung

und rauhes oder fast bronchiales Atmen mit einigen krepitierenden Rasselgeräuschen oder mit Pleurareiben. Ziemlich bescheidene und undeutliche Ergebnisse liefert auch die Röntgenuntersuchung: von dem klassischen Bilde der Kombination von Luft und Flüssigkeit, wie sonst bei Lungenabscessen, kann man hier überhaupt nicht sprechen, so selten kommt es vor. Der häufigste Befund besteht in einer parahilösen Verschattung mit verwaschenen Grenzen, von geringer Intensität, ziemlich homogen, umgeben von einem Gebiet übermäßiger Helligkeit. Die Bronchographie mit Hilfe von Jodölen erleichtert mit dem charakteristischen Bilde der hellen Zone, umgeben von einer Zone, die sich reichlich mit dem Kontrastmittel gefüllt hat (s. das Kapitel „Diagnose“), die Erkennung der Krankheit. Aber man darf nicht vergessen, daß auch diese Untersuchungsmethode eine Unsicherheit bestehen lassen kann, besonders wenn sich die unzähligen kleinen Höhlen mit dem Kontrastmittel füllen und dann von Bronchialerweiterung nicht mehr zu unterscheiden sind, gar nicht zu reden von den Fällen, in denen wegen einer besonderen Überempfindlichkeit der Bronchien oder wegen anderer Kontraindikationen die Bronchographie nicht anwendbar ist, was nicht so selten vorkommt.

Die Prognose dieser Formen ist quoad vitam nicht schlecht, wohl aber quoad valetudinem und quoad restitutionem ad integrum, weil es sich um eine Krankheit von einer verzweifelten Chronizität handelt, ohne jede Tendenz zur Spontanheilung, eine Krankheit, gegen welche die Waffen der inneren Medizin stumpf sind und gegen welche die Chirurgen ihre kühnsten Eingriffe mit sehr zweifelhaftem Erfolge unternommen haben.

Diagnose.

Die allgemeine Diagnose eines eitrigen Lungenprozesses gehört von dem Augenblick an, wo sich der Herd nach außen geöffnet hat, in 90% der Fälle zu den leichtesten, die es gibt.

Die Schwierigkeiten beginnen erst, wenn es sich darum handelt, die Lokalisation des Herdes, den Typ der Erkrankung und ihre Ausdehnung genau zu bestimmen. Wir wollen dem Rechnung tragen, indem wir diese verschiedenen Elemente der Diagnose gesondert behandeln.

In der ersten, sagen wir pneumonischen Phase des Abscesses kann man nicht einmal die allgemeine Diagnose einer Lungeneiterung stellen, weder auf Grund des Fiebers und seiner Besonderheiten noch auf Grund der Leukocytose, noch auf Grund einer bakteriologisch nachgewiesenen Septicämie; selbst die Probepunktion ergibt kein entscheidendes Resultat, da sie, zu zeitig ausgeführt, d. h. bevor noch die eitrig-eitrige Exsudation des Infiltrates eingesetzt hat, nichts weiter als etwas blutige oder trübseröse Flüssigkeit ergibt, deren Untersuchung für die Diagnose ohne Wert ist. Der Verdacht wird sich also nicht eher zur Gewißheit verdichten können, bevor nicht der Kranke anfängt, Eiter auszuhusten; man wird der Wahrheit um so leichter nahe kommen, je größer die Sputummenge in 24 Stunden ist, je unregelmäßiger die Expektoration ist, und gesichert ist die Diagnose, wenn der Brechhusten eintritt und danach die subjektiven und objektiven Symptome abklingen.

Bezüglich der Herdlokalisation stützt sich die Diagnose auf die Feststellung einer Höhlenbildung, die umgeben ist (oder auch nicht!) von den Zeichen einer

bronchopneumonischen Infiltration, oder, wenn diese fehlt, von einer mehr oder weniger intensiven relativen Dämpfung mit einigen Rasselgeräuschen. Die Schwierigkeiten wachsen, wenn der perkutorische oder der auskultatorische Befund oder beide fast ganz negativ sind oder wenn neben dem Absceß eine diffuse Bronchitis besteht, die mit ihren Symptomen die viel geringeren des Abscesses verdeckt und diesen so maskiert. Die Aufgabe einer genauen Lokalisation fällt damit der Röntgenuntersuchung zu, aber man darf keineswegs glauben, daß sie immer entscheidend ist. Derselbe Gegensatz wie zwischen den subjektiven Allgemeinerscheinungen und dem physikalischen Befund besteht zwischen diesem und dem Röntgenbilde. So z. B. kann es vorkommen, daß eine Kaverne inmitten einer Parenchyminfiltration ganz unerkant bleibt, während eine große Luftblase über einen Flüssigkeitsspiegel, wie SERGENT und BORDET bemerken, und wie auch wir feststellen konnten, auch noch keineswegs mit Sicherheit den Sitz des Abscesses anzugeben braucht; und ebenso kann eine Riesenkaverne, die unter Umständen den ganzen Lungenlappen umfassen kann, röntgenologisch nicht feststellbar sein, weil eine mächtige Pleuraschwarte die Lunge vollständig umgibt. So wurde in einem unserer Fälle eine kleinapfelgroße Kaverne im linken Oberlappen erst dann sichtbar, als nach Resorption eines fibrinösen Exsudates, das alles dicht verschattete, die Pleura wieder normal durchsichtig wurde. Solche Beobachtungen hindern natürlich nicht, daß die Röntgenuntersuchung in der Regel wertvolle Dienste leistet und die Diagnose der eitrigen Lungenerkrankungen stützt; sie sollen nur ein Hinweis darauf sein, daß man auch ihre Resultate cum grano salis zu nehmen hat und bei ihrer Deutung stets auch die anderen Untersuchungsbefunde mitberücksichtigen muß.

Das röntgenologische Bild des Lungenabscesses ist sehr verschieden, je nach dem Entwicklungsstadium, dem Sitz, der Reaktion des umgebenden Gewebes, der Verbindung der Absceßhöhle nach außen. Es bestehen also zahlreiche Möglichkeiten, und schematische Einteilungen wie die von SANTA können dem klinischen Bilde nicht gerecht werden; er unterscheidet zwei Gruppen von Absceßbildern: den Typ des akuten Abscesses, charakterisiert durch eine meistens im Hilusgebiet gelegene Verschattung mit unscharfen Rändern und konzentrischer Ausbreitung, und den Typ des chronischen Abscesses, im wesentlichen eine in der Tiefe gelegene Kaverne. BORDET und SERGENT bemühen sich, die verschiedenen Formen streng zu trennen, und unterscheiden 5 Typen:

1. Das „normale“ Röntgenbild. Es soll sich in diesem Falle handeln entweder um rezidivierendes Abhusten von Eiter subphrenischen Ursprungs, um eitrig-fötide oder nicht fötide Bronchitiden oder auch um Bronchiektasen, die nach Entleerung des Sekretes auf dem Schirmbild nicht sichtbar sind. Und als Ausnahmefall kann schließlich noch ein wirklicher Absceß dahinterstecken, der vor dem Schirm nicht sichtbar ist, wie der von PRCOT mitgeteilte Fall beweist.

2. Der Flüssigkeitsspiegel mit Luftblase, das pathognomonische Bild des großen Lungenabscesses, der mit den Bronchen kommuniziert; nicht immer identisch mit dem anatomischen Sitz des Abscesses, auch bei abgesacktem Pyopneumothorax vorkommend.

3. Die kleine Kaverne, umgeben von mehr oder weniger unscharfen Schattenflecken, der sklerosierenden bronchopneumonischen Reaktion des umgebenden Gewebes.

4. Eine wenig homogene Verschattung von wechselnder Lokalisation und Größe ohne deutliche Kavernenbildung. Das Hauptkennzeichen dieses Typs soll in den akuten Fällen das pseudolobäre Bild und die vom Hilus in konzentrischen Ringen fortschreitende Ausbreitung sein, in den chronischen Fällen die Lokalisation in der Gegend des Interlobärspalts, in der Spitze oder in der Axillargegend. Ein dichter und homogener Schatten findet sich nur in alten Fällen mit fortgeschrittener bindegewebiger Cirrhose. In den frischeren Fällen sieht man verwaschene Bilder, die an Wolken oder Rauchkringel, an Chagrinederzeichnung oder an Ölschlieren erinnern.

5. Schließlich kann als einzige Veränderung eine verstärkte, vom Hilus ausgehende Bronchialzeichnung auftreten.

Wir stimmen im allgemeinen dieser Einteilung der französischen Autoren zu, müssen aber darauf hinweisen, daß die Bilder unter 1 und 3 äußerst selten sind.

Eine wirkliche Eiteransammlung im Lungenparenchym kann nur in äußerst seltenen Ausnahmefällen mit einem normalen Röntgenbild der Lunge vereinbar sein. Meistens wird ein solcher scheinbarer Widerspruch sich aufklären lassen durch Anwendung einer besonderen Untersuchungstechnik, die durch eine besondere Lokalisation des Herdes erforderlich sein kann. So können z. B. kleine Abscesse in der Basis des rechten Unterlappens vom Leberschatten überdeckt werden, kleine Herde in der Hilusgegend können sich unter Drüsen- schatten verbergen oder auf der linken Seite hinter dem Herzschaten, so daß man ruhig annehmen darf, daß eine verbesserte Technik, die Aufnahmen in verschiedenen Strahlenrichtungen und in verschiedenen Stellungen wie z. B. in der Kreuzhohlstellung von FLEISCHNER umfaßt, die Zahl der ergebnislosen Röntgenuntersuchungen wesentlich einschränken könnte. Das Bild unter 5 hingegen, das für kleine peribronchiale Abscesse charakteristisch sein soll, die zu klein sind, um selbst einen Schatten zu geben, stellt doch nichts weiter dar als den gewöhnlichen Befund bei chronischer Bronchitis, aus der diese Abscesse ja auch entstehen, und kann also vom diagnostischen Standpunkt aus wenig besagen. Als diagnostisch wertvoll bleiben also die Bilder unter 2, 3 und 4 übrig, von denen das typischste, das wirklich pathognomonische das der Luftblase über dem Flüssigkeitsspiegel ist. Immerhin kommt auch dieses nur in 20% der Fälle vor. Sonst ist der wesentliche Befund der der kleinen, einzelnen oder multiplen, undeutlich und unregelmäßig begrenzten, oft von einem broncho- pneumonisch infiltrierte Hof umgebenen oder direkt in einer hepatisierten Zone gelegenen Kavernen. Bei den akuten Formen findet man noch häufiger eine diffuse, mehr oder weniger homogene Verschattung, genau wie das Bild der pneumonischen Anschoppung oder der noch nicht gelösten Pneumonie. Manchmal, wie beim extrabronchialen Absceß der Amerikaner oder bei der pseudo- pleuritischen Form, fehlen die Höhengymptome dauernd, weil sich der Eiter niemals auf dem Bronchialwege entleert.

In Fällen, in denen das Röntgenbild negativ ist, trotzdem aber der Verdacht auf eine Kaverne bestehen bleibt, läßt sie sich manchmal noch sichtbar machen durch die Anlegung eines diagnostischen Pneumothorax. Das Ziel dieses Eingriffes ist, künstlich Helligkeitsunterschiede zwischen den verschiedenen Partien des Lungenbildes zu schaffen, die ja die Vorbedingung für die Erkennung pathologischer Abweichungen überhaupt ist. Der Pneumothorax macht das Lungen- gewebe durch Kompression weniger gut durchgängig für die Röntgenstrahlen

und schafft dadurch günstigere Bedingungen für die Sichtbarmachung einer Kaverne. Gerade der Sitz inmitten stark lufthaltigen Gewebes macht sie unsichtbar, sie wird aber sofort sichtbar, wenn die kollabierte Lunge sie mit einer weniger durchscheinenden Schicht umgibt, aus der sie sich deutlich herausheben kann.

Die verschiedenen klinischen Formen der Krankheit geben in der Regel folgende Befunde:

1. Bei der akuten fortschreitenden Form sieht man eine ausgedehnte Verschattung vom Typ einer Pneumonie mit den schon beschriebenen Kennzeichen; Spiegelbildung und Luftblase sind selten.

2. Bei den akuten umschriebenen Formen sind Spiegel und Luftblase besonders häufig, aber auch sonst ist in der Regel eine Kaverne klar erkennbar; die umgebende Infiltrationszone ist gewöhnlich ziemlich ausgedehnt.

3. Bei den chronischen Formen hat die bronchopneumonische Infiltrationszone die Tendenz sich zu verkleinern und sich in einen dunklen, von cirrhotischem Gewebe gebildeten Hof rings um die Kaverne zu verwandeln. Die Begrenzung der Kaverne ist in diesen Fällen deutlich, fast geometrisch scharf. Die Reaktion der Pleura ist nur ausnahmsweise so stark, daß sie die Kaverne verdeckt.

4. Beim bronchiektatischen Absceß fehlt meistens das übliche Absceßbild. Hier ist der Befund der einer Vermehrung des Lungenhilus und dichter, vom Hilus ausgehender Gefäßstränge oder aber der einer weniger ausgedehnten, fleckigen sklerotischen Zone mit multiplen, meistens nur lufthaltigen Höhlenbildungen, die sich recht schwer von Bronchialerweiterungen unterscheiden lassen.

Einen erheblichen Fortschritt in der Röntgendiagnostik der eitrigen Lungenerkrankungen bedeutete die Einführung der Bronchographie mittels intratrachealer Einbringung von Jodölen durch SICARD und FORESTIER (1922). Wir übergehen die Einzelheiten der Technik, die in den Arbeiten der Erfinder des Verfahrens und vieler anderer Autoren eingehend beschrieben ist. Wir beschränken uns darauf, mitzuteilen, daß wir in unserer Klinik immer mit 20% Jodöl ausgekommen sind, das einen für diagnostische Zwecke vollkommen genügenden Schatten gibt, und mit einer Menge von etwa 20 ccm, wenn wir einen einzelnen Lappen, mit 30 ccm, wenn wir eine ganze Lunge darstellen wollten. Wir erinnern daran, daß zu viel Öl, wenn es auch unschädlich ist, nicht nur nichts nützt für die Diagnose, sondern sogar die Beobachtung erschwert, indem es sich in den abhängigen Partien der Lunge ansammelt und die feinsten Verzweigungen der Bronchien und die Alveolen derartig anfüllt, daß das Untersuchungsgebiet in einen fast homogenen Ölschatten verwandelt wird.

Fall 15. So z. B. bei einer 34jährigen unverheirateten Frau, die im Juni 1930 in unsere Beobachtung trat und die im Jahre vorher zum ersten Male an einer linksseitigen Grippebronchopneumonie gelitten hatte. Diese hatte etwa einen Monat gedauert und geringe Schmerzen links hinten unten hinterlassen und Husten mit reichlich schleimig-eitrigem Auswurf, in dem etwas Blut war und der manchmal fötid war.

Die Untersuchung ergab nur spärliche katarrhalische Erscheinungen beiderseits über der Lungenbasis ohne palpatorischen und perkutorischen Befund.

Die Röntgenuntersuchung zeigte in beiden Lungen eine Vermehrung und Vergrößerung des Hilusschattens, von dem aus zahlreiche dichte Gefäßstränge nach der Lungenbasis zogen. Eine Parenchyminfiltration oder Kavernen waren nicht erkennbar. Nach Injektion von 30 ccm 40% Jodipin in den linken Bronchus erschienen die Bronchialäste nicht gefüllt; der

Unterlappen dagegen übersät von konfluierenden Schattenflecken ohne irgendwelche charakteristische Konfiguration. Eine Diagnose war auf Grund der Röntgenuntersuchung nicht möglich, während man aus den sonstigen Befunden annehmen mußte, daß es sich um eine chronische Bronchitis mit Bronchiektasen handelte.

Von den vielen Methoden, die man für die Einführung des Lipiodol in die Trachea angegeben hat, ist keine einzige ganz frei von Zufällen, so daß die Entscheidung, welche man wählt, mehr von der persönlichen technischen Einstellung des Ausführenden abhängt als von wirklichen Vor- oder Nachteilen. Die bis jetzt gebräuchlichen Methoden sind folgende:

1. Die supraglottische Injektion, die ohne jedes Instrumentar ausgeführt werden kann; dabei füllt sich der Bronchialbaum vom Vestibulum laryngeum aus durch Aspiration, die bei tiefem Einatmen eintritt.

2. Die transglottische Injektion. Man geht unter Kontrolle des Kehlkopfspiegels mit dem Ansatz einer ROSENTHALSchen Spritze zwischen den Stimmbändern hindurch.

3. Die subglottische oder interkrikothyreoidale oder transcutane Injektion, bei der das Öl mittels Punktion der Membrana cricothyreoida durch eine gebogene Nadel in den Bronchialbaum eingebracht wird.

4. Die intrabronchiale Injektion mittels Bronchoskopie.

Die einfachste von diesen Methoden ist die supraglottische, gleichzeitig aber auch die unsicherste, da man nie verhindern kann, daß alles Öl oder ein Teil davon verschluckt wird, während die intrabronchiale die sicherste, aber auch die technisch schwierigste ist. Praktisch bleiben also die zweite und dritte übrig, deren wir uns auch stets bedient haben.

Der subglottischen Methode haften eine Reihe von Nachteilen an, die wir kurz erwähnen wollen. Injektion in falscher Richtung, d. h. in das prätracheale Gewebe und von da ins Mediastinum, ein Hämatom vorn am Halse, ein Hautemphysem sind nur Unannehmlichkeiten, die gewöhnlich nicht von schwereren Folgen begleitet sind. Sehr viel ernster ist die Infektion des Stichkanals und Bildung eines gangränösen subcutanen Abscesses, wie LEROUX und BONCHET dies beobachtet haben. Andererseits ist die Methode die einzige, die bei kleinen Kindern anwendbar ist und die keine Gewandtheit im Kehlkopfspiegeln voraussetzt. Wer aber darin bewandert ist, für den ist die transglottische Methode in unserer Modifikation die bequemste. Nach gründlicher Anästhesierung des Rachens und Kehlkopfes mit 10% Cocain- oder 2% Alyninlösung und der Trachea mit 5—6 ccm 4% Novocain wird ein Harnröhrenkatheter Mercier Nr. 12 mit biegsamem Mandrin eingeführt. Der Mandrin dient zur Erleichterung der Einführung und zur röntgenologischen Kontrolle der Lage des Katheters. Das Jodöl wird durch den Katheter mit einer gewöhnlichen Spritze während der Inspiration eingespritzt.

Mit beiden Verfahren erzielt man für gewöhnlich eine Füllung des Bronchialbaumes von 15—20 Minuten Dauer, also mehr als genug, um das bronchoskopische Bild auf einem Röntgenfilm zu fixieren. Nach dieser Zeit wird das Jodöl ausgehustet. Bei ungenügender Anästhesierung oder Überempfindlichkeit der Bronchialschleimhaut wird das Kontrastmittel so schnell wieder ausgestoßen, daß eine röntgenologische Beobachtung unmöglich ist. In anderen Fällen hingegen kann die Füllung ziemlich lange bestehen bleiben; bei einer unserer Kranken war sie 16 Tage nach der Injektion noch deutlich sichtbar.

Den unzweifelhaften Vorteilen der Sichtbarmachung der Luftwege durch Kontrastmittel stehen nun Gefahren und Unannehmlichkeiten gegenüber, die man kennen muß.

1. Gefahren, die mit der Einführung des Jodöles direkt in Zusammenhang stehen, d. h. mit der Technik und mit der Möglichkeit, lokale Verletzungen zu setzen.

2. Die Gefahr einer Verschleppung infektiöser Keime aus dem Mund in den Bronchialbaum, die bei allen Arten des Vorgehens vorhanden ist außer bei der Punktion der Membrana cricothyreoidea und der die antiseptischen Eigenschaften des Jodöles nicht immer wirksam genug begegnen können, wenn sie auch vorhanden sind.

3. Die Gefahr des Hustens, sei es, daß er eine schon bestehende Läsion aktiviert, sei es, daß er das Jodöl aus einem Teil der Lunge in einen andern befördert und damit den Infektionsprozeß in einen bisher noch gesunden Teil des Lungenparenchyms verschleppt.

4. Die Gefahren, die sich aus mechanischen Faktoren ergeben, so die Ausschaltung eines bestimmten Anteils der Lunge aus der Atmung durch Verschuß eines Bronchus durch das Öl und die daraus folgende Verringerung der Lungenskapazität; ferner die Sekretstauung durch einen solchen Verschuß und die Resorption des Abszeßinhaltes; endlich die Kreislaufstauung, die zur Steigerung der allgemein-septischen Erscheinungen führt und das Haften der Keime erleichtert (ARCHIBALD und BROWN).

5. Schließlich die Gefahren, die sich an das Jod selbst knüpfen, d. h. also die Erscheinungen des Jodismus, Zeichen von Hyperämie mit häufigen Hämoptysen, Hustenreiz und Verschleppung von infektiösem Material in gesunde Teile der Lunge.

Ebenso gibt es einige direkte Kontraindikationen für die Ausführung der Bronchographie. Man wird sie unterlassen müssen:

1. wenn der Allgemeinzustand des Kranken derartig schwer ist, daß er die Anstrengungen nicht ohne Schaden aushalten kann, die mit einer intratrachealen Injektion mit Lokalanästhesie immer verbunden ist;

2. bei Fällen von aktiver Lungentuberkulose;

3. nach einer frischen Lungenblutung; man muß mindestens 8—10 Tage nach der letzten Blutung warten.

Das bronchographische Bild des Lungenabscesses ist verschieden je nach der Entwicklung des Prozesses: im ersten Stadium, wenn der Abszeß noch geschlossen ist oder eben erst beginnt sich zu öffnen, erhält man das sog. negative Bild; das Jodöl dringt gar nicht in das eigentliche Abszeßgebiet ein, sondern füllt nur die umgebenden Bronchialäste; wenn dagegen die Entleerung bereits begonnen hat und der Abszeß sich nach außen geöffnet hat, dann ist es nur unter folgenden Bedingungen möglich, die Höhle sichtbar zu machen:

1. wenn die Kaverne in weit offener Verbindung mit einem Bronchus steht, so daß das Jodöl leicht hineinfließen kann;

2. wenn sie nicht mit Sekret angefüllt ist; in diesem Falle wird man sich bemühen, sie durch Lagewechsel oder durch Absaugung mittels Bronchoskop zu entleeren.

Außer eindeutigen Kavernenbildern findet man auf den Platten manchmal Ölschatten mit unregelmäßigen, ausgefranzten Rändern, den Bronchialschatten

überschneidend; sie entziehen sich jedem Versuch einer Einreihung in das bekannte Schema, höchstens könnte man sie mit einer gewissen Berechtigung als Höhlenbildungen deuten, die das typische Bild des Abscesses nachahmen und nichts weiter sind als auffallende Abweichungen im Bau eines Bronchus (BONNAMOUR). Ganz anders sehen die Bilder aus, die man bei Bronchiektasen und bei chronischer Bronchitis erhält. Wir wollen uns hier mit der Beschreibung nicht aufhalten und erwähnen nur, daß man diese Bilder oft genug neben dem typischen Absceßbild findet, sowohl in der klassischen Form des bronchiektatischen Abscesses wie auch bei Eiterungen anderen Typs, die ja auch meistens von ausgedehnten und erheblichen Veränderungen der Bronchien begleitet sind (s. pathologische Anatomie!).

Differentialdiagnose.

Differentialdiagnostisch erheben sich verschiedene Fragen je nach dem Typ und dem Entwicklungsstadium des Prozesses. Der akute Absceß im Entwicklungsstadium muß von allen akuten Lungenprozessen unterschieden werden. Wo der eitrig-eitrige Auswurf noch fehlt, ist die Unterscheidung tatsächlich unmöglich, denn schließlich ist ja ein sich noch erst bildender Absceß, solange noch keine eitrig-eitrige Einschmelzung eingesetzt hat, nichts anderes als eine pneumonische Infiltration. In dem folgenden Stadium, wenn also die Eiterung schon in Gang ist, aber noch nicht mit der Außenwelt in Verbindung steht, treten schon einige Zeichen auf, die bis zu einem gewissen Grade die Diagnose auf den richtigen Weg führen können. So das Verhalten des Fiebers, das intermittierend oder stark remittierend-septisch ist; der objektive Befund des längeren Bestehens kleiner Hepatisationsherde in unmittelbarer Nachbarschaft von anderen, deren auskultatorischer Befund in Form von zahlreichen exsudativen Zeichen den Beginn der eitrig-eitrig-Verflüssigung kundtut; das Röntgenbild, das statt der homogenen Verschattung einer Pneumonie fleckige Herde von verschiedener Dichte, wie Wölkchen, Waffelflocken oder Rauchkringel, zeigt, die hier und da über einen Lungenlappen verstreut sind. Schließlich sei als entscheidend für die Diagnose Absceß das Wechseln des perkutorischen und auskultatorischen Befundes hervorgehoben. Man muß aber daran denken, daß es gewisse Typen von Bronchopneumonie gibt, z. B. die Grippebronchopneumonie, die zum Teil wenigstens das sonst für den Absceß charakteristische Bild nachahmen. Im ersten Stadium wird also die Diagnose einer eitrig-eitrig-Verflüssigung immer nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose sein können, deren Sicherung erst möglich ist, wenn die Eröffnung des Abscesses nach außen eingetreten ist.

In diesem Stadium muß man differentialdiagnostisch drei Affektionen der Atemwege in Betracht ziehen: 1. Parenchymherde, 2. bronchiale Affektionen, 3. abgekapselte Pleuraergüsse.

1. Parenchymherde. In der ersten Gruppe muß man vor allem an Lungentumoren, besonders an Carcinom, denken, die, sei es als Primärtumor, sei es als Metastase von anderen Organen her, wenn auch nicht oft, von eitrig-eitrigem Auswurf begleitet sein können. Gewöhnlich handelt es sich um atypische Tumoren, die durch Druck auf den Gefäßstiel eine Lungennekrose hervorrufen, die sich sekundär infiziert, manchmal auch um typische Carcinome, bei denen

die Krebsnekrose zur mangelnden Blutversorgung hinzutritt, so daß gelegentlich eine richtige Kaverne entsteht, die sich von den oberen Luftwegen her infiziert. Die Diagnose stützt sich auf die allgemeinen Kennzeichen der Lungentumoren, d. h. die oft sehr heftigen, nach den Armen ausstrahlenden Schmerzen, die fast völlige Unbeweglichkeit der befallenen Brusthälfte, die Kachexie, die schneller fortschreitet und höhere Grade erreicht, als es bei den eitrigen Affektionen der Fall zu sein pflegt, wobei wir allerdings darauf hinweisen müssen, daß Tumoren mit ungewöhnlich protrahiertem Verlauf und gutem Allgemeinzustand vorkommen, ferner das Auftreten von regionären Drüsenmetastasen (supraclaviculäre Drüsen von ZEBROWSKY) oder von Metastasen von anderen Organen her, die massive Dämpfung, gelegentlich das Auftreten von Tumorzellen im Auswurf.

Röntgenologisch ist da, wo sich erst einmal eine eiternde Höhle gebildet hat, eine Unterscheidung von den genuineen Abscessen nicht mehr möglich (ASSMANN). Manche Kriterien können bis zu einem gewissen Grade für Tumor sprechen, so die lobäre oder annähernd lobäre Begrenzung des Prozesses, die Verziehung der normalen Interlobärlinien, die Infiltration des Mediastinum, die Phrenicuslähmung. Das gleiche gilt für die ganz außerordentlich seltenen Sarkome.

Gut möglich ist die Verwechslung mit einer Echinococcuscyste, deren objektiver Befund der einer Flüssigkeitsansammlung mitten im Lungengewebe ist, oft noch begleitet von häufigen Hämoptysen. Das Röntgenbild ist charakterisiert durch einen intensiven, gewöhnlich kreisförmigen oder annähernd kreisförmigen Schatten mit scharfen Rändern ohne umgebende Parenchymreaktion. Wenn die Cyste sich durch einen Bronchus entleert, dann entsteht eine eiternde Höhle, die sich klinisch in nichts von einem genuineen Absceß unterscheidet. Wo überraschend eine ziemlich dünne Flüssigkeit mit Tochterblasen ausgehustet wird, kann die Diagnose nicht mehr zweifelhaft sein. Aber auch vorher schon kann man gelegentlich im Auswurf die charakteristischen Häkchen erkennen. In zweifelhaften Fällen kann die Untersuchung des Blutes auf Eosinophilie und auf Immunkörper (Intradermoreaktion und Komplementablenkung) von Nutzen sein.

Mehr Bedeutung vom therapeutischen und sozialen Standpunkt aus hat die Unterscheidung der eitrigen Lungenprozesse von der Tuberkulose, die besonders leicht mit den chronischen Abscessen der Spitzenregion verwechselt werden kann. Tatsächlich ist die Abgrenzung gegen derartige Formen oft äußerst schwierig. Die objektiven Symptome, welcher Art sie auch seien, sprechen für beide Affektionen, und man muß wissen, daß bei einer kavernenösen Tuberkulose ebenso wie bei den Abscessen der auskultatorische Befund sehr spärlich sein kann. Röntgenologisch wird angegeben, daß die tuberkulösen Kavernen von mehr unregelmäßiger Form sind und einen stärker ausgeprägten sklerotischen Hof aufweisen. Tatsächlich kommt das bei den Abscessen nur selten vor, wenn aber, dann gerade bei den chronischen Formen, die man ohnehin so leicht verwechseln kann. Die Untersuchung des Sputums auf Tuberkelbacillen kann die Zugehörigkeit des Prozesses zu der einen oder der anderen Gruppe klären. Wo sie negativ ausfällt, wird Doppelseitigkeit der Affektion, eine intensive pleuritische Reaktion fernab vom Herde, der Befund tuberkulöser Prozesse in anderen Organen den Ausschlag geben für einen spezifischen Prozeß.

Die Lungensyphilis muß in zwei Formen berücksichtigt werden: 1. die chronische interstitielle Pneumonie mit Bronchiektasen; 2. die gummös-kavernöse Lues (SCHLESINGER). Mit der ersten werden wir uns besonders beschäftigen bei der Differentialdiagnose gegenüber den Bronchiektasen, für die die Lues ja nur ein besonderes ätiologisches Moment darstellt. Nur die zweite kann im Stadium der Verflüssigung und des eitrigen Auswurfs zu einer Verwechslung mit dem Absceß führen. Die Frage ist gewöhnlich sehr schwer zu beantworten, weil physikalische und röntgenologische Zeichen von ausschlaggebender Bedeutung fehlen. Die Diagnose ex juvantibus ist manchmal möglich, wobei man freilich bedenken muß, wenn man Salvarsan anwendet, daß dieses auch bei genuinen eitrig-gangränösen Prozessen glänzend wirken kann.

Aber auch wenn eine sichere Diagnose durchaus nicht möglich ist, wird man doch mit gutem Grunde an Lungenlues denken dürfen, wenn sich bei einem Patienten, der an den Luftwegen nichts gehabt hat und bei dem die Untersuchung und der serologische Befund das Bestehen einerluetischen Infektion erweisen, eine umschriebene kavernöse Infiltration mit geringer Pleurareaktion im Hilusgebiet entwickelt, ohne daß akute Erscheinungen vorhergehen, und fortbesteht ohne schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

2. Bronchiale Affektionen. Wo fötider Auswurf vorhanden ist, bleibt immer der Absceß von Bronchiektasen und von der fötiden Bronchitis zu unterscheiden. Indessen muß man feststellen, daß durch die neueren Fortschritte der röntgenologischen Technik und der Bronchographie die Zahl der Fälle von Bronchitis foetida ständig im Abnehmen begriffen ist, weil der größte Teil von ihnen den bronchiektatischen Abscessen zugeteilt werden mußte. Trotzdem kann man nicht leugnen, daß sie existiert, wenn auch sehr selten. Wir haben auch nicht einen einzigen Fall beobachten können, da wir bei allen Patienten, die uns wegen fötider Bronchitis eingewiesen waren, bei genauester klinischer und röntgenologischer Untersuchung schließlich immer wieder einen Absceß fanden. Abgesehen vom Röntgenbilde können die beiden Erkrankungen klinisch deutlich zu unterscheiden sein auf Grund folgender Punkte, die für Bronchiektasen sprechen: die Spärlichkeit der Allgemeinerscheinungen gegenüber dem Absceß, völliges Fehlen eines perkutorischen Befundes, Ausbreitung der auskultatorischen Erscheinungen auf beiden Seiten und besonders in den Unterlappen, während sie beim Absceß ziemlich umschrieben über einem bestimmten Gebiet zu hören sind. Im übrigen können beide Erkrankungsformen auch kombiniert auftreten in dem Sinne, daß die fötide Bronchitis begleitet ist von Absceßherdchen, die in der unmittelbaren Nachbarschaft der von der Infektion befallenen Bronchien sitzen, von den sog. kleinen peribronchialen Abscessen, auf die besonders die amerikanischen Autoren aufmerksam gemacht haben.

Neben und unabhängig von diesen fötiden Erkrankungen gibt es dann noch andere eitrig-Formen (die Bronchorrhoea acuta, die Bronchitis suppurativa von BAYLARD, die Bronchitis purulenta der Engländer), die alle besonders während der letzten Grippeepidemie beschrieben worden sind, und die infolge der massenhaften Ausscheidung von eitrigem Sekret mit einem Absceß verwechselt werden können.

Das klinische Bild dieser Erkrankungen ist im großen ganzen das folgende: Bei einem Menschen mit bisher gutem Gesundheitszustande, aber mit einer gewissen Anfälligkeit der Luftwege (Bronchitiden, Schnupfen, Heiserkeit,

flüchtigen Lungenaffektionen usw.) tritt ganz plötzlich eine Lungenentzündung auf; die Lösung läßt auf sich warten; allmählich bekommt der Kranke eitrigen Auswurf; das Fieber wird etwa am 5. oder 6. Tage remittierend, mit starken Schwankungen; auskultatorisch hört man feuchte Rasselgeräusche und Bronchialatmen, aber wenn die Probepunktion zur Sicherung der Diagnose vorgenommen wird, ergibt sie ein negatives Resultat, und die Röntgenuntersuchung zeigt nichts als eine lobäre Verschattung. Ein derartiges Bild ist keineswegs selten im Anschluß an protrahiert verlaufende Bronchopneumonien, vor allem Grippepneumonien. Kein Punkt im Allgemein- und Lokalbefund, im physikalischen und im röntgenologischen Befund kann zur Unterscheidung der beiden Erkrankungen dienen. Einzig und allein das Fehlen einer Kaverne im Röntgenbilde kann mit aller Vorsicht verwendet werden, aber auch das hat ja nur einen beschränkten diagnostischen Wert und kann, wie schon erwähnt, die Möglichkeit eines Abscesses keinesfalls mit Sicherheit ausschließen.

Schließlich sind differentialdiagnostisch noch die Bronchialerweiterungen zu erwägen, nicht sehr häufige, aber sehr chronisch verlaufende, oft von Hämoptysen und reichlichem Erbrechen von eitrigem Sekret begleitete Formen, die manchmal den Befund einer Lungenkaverne darbieten. Die häufige Kombination beider Formen in ein und demselben Herd, in dem dann einmal die Bronchiektasie eine Folge der Sklerose ist (bronchiektatischer Absceß), ein anderes Mal primär ist (peribronchiale Lungenerweiterungen), macht die Unterscheidung fast unmöglich. Im allgemeinen wird die anamnestiche Angabe, daß häufige Erkrankungen der Luftwege, die niemals ganz ausheilten, vorangegangen sind, der Befund diffuser, trockener und feuchter bronchitischer Geräusche auf beiden Seiten und oft der eines Lungenemphysems, eine riesige Menge Auswurf (1000 bis 1500 ccm in 24 Stunden) mehr für Bronchiektasen sprechen als für Absceß. Die Röntgenuntersuchung nach Füllung der Bronchien mit Jodöl zeigt die charakteristischen Bilder, die Spiegelbildungen, Weintrauben- und Handschuhfingerformen und klärt damit die Diagnose.

Schließlich bleibt noch die Differentialdiagnose gegenüber der

3. abgekapselten Pleuritis im allgemeinen und der Interlobärpleuritis im besonderen. Bei der Besprechung der pseudopleuritischen Formen des Abscesses haben wir schon auf ein wesentliches Merkmal hingewiesen, das manchmal ihre Unterscheidung von der abgekapselten Pleuritis erlaubt, und zwar die außerordentliche Veränderlichkeit des objektiven Befundes beim Absceß. Eine Verwechslung mit den anderen Absceßformen ist kaum möglich und kann nur vorkommen im Einleitungsstadium der Erkrankung, bevor sich mit dem Verschwinden der feuchten Geräusche und dem Beginn der Expektoration seine wahre Natur klärt. In den letzten Jahren hat die Differentialdiagnose gegenüber der Interlobärpleuritis ganz besonderes Interesse hervorgerufen, deren Häufigkeit und Bedeutung von den verschiedenen Autoren auffallend verschieden angegeben und beurteilt worden ist. Während man in früherer Zeit nach den Untersuchungen von DIEULAFOY glaubte, daß sie ein sehr gewöhnliches Vorkommnis darstelle, jedenfalls viel häufiger sei als der Absceß, ist die Bewertung nach den Untersuchungen von SERGENT, KOURILSKY, LEMIERRE und RIST völlig umgeschlagen: diese Autoren geben an, sie hätten niemals eine sichere, unzweifelhafte Interlobärpleuritis gesehen gegenüber 100 sicher diagnostizierten Abscessen, und in allen Fällen, in denen die Diagnose unsicher geblieben sei,

hätte sich aus dem weiteren Verlauf oder aus dem Befund auf dem Operations- oder Sektionstisch immer ein Absceß ergeben. Daraus kann man aber noch nicht schließen, daß die interlobäre Pleuritis überhaupt nicht existiert, und daß die alten Kliniker mit ihrer Diagnose sich geirrt haben müssen. Denn ihre Häufigkeit kann, wie PAISSEAU, VIALARD und OUMANSKY bemerken, sehr leicht dadurch unterschätzt werden, daß sie selbst während einer Operation sehr schwer zu erkennen ist, da ja die Öffnung in der Brustwand viel zu klein ist, um mit Sicherheit beurteilen zu können, ob der Eiter von der serösen Auskleidung des Interlobärspalts oder aus dem Lungengewebe her stammt.

Unseres Erachtens hat die Unterscheidung nur geringen Wert, insofern als im Beginn, solange der Erguß noch abgekapselt ist, die Symptomatologie ganz allgemein die der abgesackten Pleuritiden ist, später aber, wenn die Eröffnung in die Lunge hinein erfolgt ist, es sich um nichts anderes handelt als um einen gewöhnlichen Lungenabsceß mit besonderer Ätiologie.

Wir möchten also die Sache so darstellen, daß die interlobäre Pleuritis den Lungenabsceß nicht nachahmt, sondern verhältnismäßig oft die Quelle ist, aus der er entsteht. Die pathologisch-anatomischen Beispiele von Interlobärpleuritis nach Gangrän, die DIEULAFOY anführt, weisen einen ganz ähnlichen Befund auf wie alte, chronische bronchiektatische Abscesse. Die Erkennung der besonderen Ätiologie ist nicht mehr möglich, wenn sich der Kranke im Stadium der Entleerung dem Arzt vorstellt. Einzig das Eitererbrechen kann nach TROUSSEAU einen diagnostischen Fingerzeig geben, insofern als es bei der Pleuritis erst spät, nach einem langen Krankheitsverlauf mit allen physikalischen Zeichen des Leidens eintritt, während es beim Absceß die Szene eröffnet. Nach unserer Erfahrung können wir der Ansicht des französischen Klinikers nicht beipflichten, da wir Fälle beobachtet haben, bei denen das Erbrechen erst nach mehrwöchigem Leiden auftrat und die sich doch auf dem Operationstische eindeutig als Abscesse auswiesen.

Therapie.

Mehr noch als in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden sich die einzelnen Typen der Lungeneiterungen voneinander in ihrem Verhalten der Therapie gegenüber, in der größeren oder geringeren oder auch gänzlich fehlenden Beeinflußbarkeit gegenüber den Mitteln unserer Behandlung. Jede der üblichen Methoden hat einen gewissen Prozentsatz von Heilerfolgen aufzuweisen, während gewisse Typen der Krankheit jedem Behandlungsversuch trotzen, andere wiederum von selbst ohne andere als symptomatische Maßnahmen heilen. Bei dieser Lage der Dinge erscheint der Skeptizismus, den man in den Arbeiten mancher Autoren findet (MOREAU), nicht ganz gerechtfertigt, allerdings verständlich, vor allem gegenüber den chronischen Formen, gegen die unsere therapeutischen Waffen sich meistens stumpf erweisen.

Dieser Widerspruch, diese Unsicherheit findet ihren Ausdruck in dem Gegensatz zwischen Internisten und Chirurgen: Operateure aus Grundsatz stehen unbekehrbaren Konservativisten gegenüber, während moderne Autoren dazu neigen, sorgfältig zu unterscheiden, ob sich die Kranken dem Messer zu fügen haben oder nicht, und dem Chirurgen die Fälle vorzubehalten, in denen die innere Behandlung versagt hat. Jede Richtung führt für sich eine reiche Kasuistik

und Statistik ins Feld, die aber wenig überzeugend erscheint, wenn man sieht, wie sie meistens nur immer eine bestimmte Art von Lungenabscessen umfaßt. Um einige Zahlen anzuführen: von den Chirurgen gibt SAUERBRUCH die Zahl der durch chirurgischen Eingriff geheilten akuten Abscesse mit 83,7% an, die der chronischen erheblich niedriger. Diese Daten beziehen sich aber nur auf einfache Abscesse mit ihrer zweifellos viel günstigeren Prognose und nicht auf die putriden Abscesse, für die der gleiche Operateur einen Prozentsatz von 51,3% Heilungen angibt. Im Gegensatz hierzu raten manche Internisten in schärfster Form von jedem chirurgischen Eingriff ab: CURSCHMANN z. B. versichert, es seien ihm sämtliche Absceßkranken, die sich irgendwelchem Eingriff unterzogen hätten, zugrunde gegangen. Da muß man sich doch fragen, ob die Entschiedenheit, mit der SAUERBRUCH und BRAUER auf der einen Seite, CURSCHMANN u. a. auf der anderen Seite die Frage nach der Anwendbarkeit und dem Nutzen des operativen Eingriffs beim Lungenabsceß beantworten, nicht allzu einseitig ist, und ob man nicht die Operationsindikation unter Berücksichtigung des Einzelfalles etwas elastischer gestalten sollte. Und in der Tat besagt doch die Erfahrung, daß man unmöglich eine einheitliche Verlaufsform für alle Abscesse in der Klinik finden kann, daß es vielmehr solche gibt, bei denen die innere Behandlung vollkommen ausreicht, um die subjektiven und objektiven Erscheinungen zu beseitigen, während in anderen Fällen der Internist nicht imstande ist, der Krankheit ihren Verlauf vorzuschreiben, und der Chirurg dann noch einen glänzenden Erfolg erzielen kann.

Wir haben bei der Besprechung der klinischen Formen schon gesehen, daß wir Fälle beobachten können, in denen die Heilung spontan eintritt unter einer Behandlung, deren Wirksamkeit bei kritischer Betrachtung höchst zweifelhaft erscheinen muß. Die Anzahl dieser besonders günstigen Fälle in Prozenten anzugeben ist schwer möglich. Aber sicher ist, daß sie in den verschiedensten Ländern vorkommen, und die Autoren, denen statistische Erhebungen möglich waren, bringen recht ermutigende Zahlen. So schätzt WESTER die Zahl der Spontanheilungen auf 33%; KULLY erhöht die Anzahl sogar auf 40%, LÉON-KINDBERG nimmt 20% an und selbst Autoren wie z. B. SAUERBRUCH und andere weniger bekannte Chirurgen lassen den Prozentsatz, freilich ohne Zahlen anzugeben, ziemlich hoch erscheinen. Es handelt sich in diesen Fällen meistens um akute, umschriebene Formen mit einem einzigen Eiterherd, bei denen der Brechhusten den Ersatz der chirurgischen Eröffnung des Abscesses darstellt und die Heilung herbeiführt. Ganz ausgeschlossen ist es natürlich nicht, daß eine derartig günstige Entwicklung auch einmal bei putriden Abscessen mit protrahiertem oder direkt chronischem Verlauf eintritt. Wir fühlen uns freilich nicht berechtigt, einen derartigen Optimismus zu teilen, und wenn wir auch die Möglichkeit der Spontanheilung zugeben, sehen wir sie doch als so außergewöhnlich an, daß wir ausdrücklich feststellen, daß es nicht im Interesse des Kranken liegt, übermäßige Hoffnungen zu erwecken, statt mit aller Energie sämtliche zur Verfügung stehenden Mittel der Therapie anzuwenden, sobald die Diagnose gesichert ist. Man darf übrigens nicht vergessen, wie leicht man sich über die Heilung eines Lungenabscesses täuschen kann. Es kommen Fälle vor, in denen nach Monaten und Jahren vollständigen Wohlbefindens aus unbekanntem Gründen die ruhende Infektion wieder aufflammt und von neuem das ganze Bild mit allen seinen subjektiven und objektiven Zügen abrollt.

Und daneben gibt es andere, in denen man die längste Zeit nach Eintritt der Heilung immer noch vor dem Röntgensschirm eine Infiltrationszone findet, die es wahrscheinlich macht, daß der Absceß nur latent geworden ist und nicht richtig ausgeheilt ist, und daß er früher oder später wieder aktiv werden kann. So ist es gar nicht ausgeschlossen, daß Kranke, die in der einen Statistik als geheilt angeführt werden, bei einem anderen Autor als operiert oder gestorben erscheinen, um so mehr, da man ja viele Fälle aus den Augen verliert. Nach diesen Vorbemerkungen besprechen wir in aller Kürze die verschiedenen internen und chirurgischen Behandlungsmethoden.

1. Innere Behandlung.

Sie umfaßt:

- a) die Antiseptica und Balsamica (Knoblauch, Gomenol, Eukalyptol, Natriumhyposulfit usw.),
- b) die Chemotherapie (Trypaflavin, Rivanol, Emetin, Neosalvarsan, Urotropin usw.),
- c) die spezifische Therapie (Sera, Vaccinen),
- d) den künstlichen Pneumothorax,
- e) einige besondere Methoden wie die Durstkur, die Lagerungsdrainage, die bronchoskopische Aspiration u. a.

a) Antiseptica und Balsamica.

Von ihnen sind ganz allgemein keine wesentlichen Resultate zu erwarten. Man wird ihnen höchstens symptomatische Wirkung zuerkennen dürfen, die sich aber in manchen Fällen neben wirksameren, kausalen Methoden wie der Salvarsan- oder der Kollapstherapie als nützlich und wertvoll erweisen mag. Man verwendet sie also im allgemeinen nur in diesem Sinne und als einziges Mittel nur dann, wenn die Behandlung vergeblich gewesen ist. Der Gebrauch der *Knoblauchtinktur*, die als Lungenheilmittel schon im 18. Jahrhundert bekannt war, hat sich besonders nach der Empfehlung von LOEPER gerade bei den eitrigen Lungenkomplikationen eingeführt. Aber wenn sie auch eine gewisse Wirkung gegen den Geruch ausübt, so scheint sie doch keinerlei spezifische Wirkung auf den gangränösen Prozeß auszuüben. Man wird sie im allgemeinen unabhängig von anderer Medikation in einer Dosis von 20—40 Tropfen pro die anwenden dürfen.

Schon etwas wirksamer, besonders zur Geruchseseitigung, scheint das *Gomenol* zu sein, das bei allen fötiden Lungenaffektionen intramuskulär und intratracheal angewendet wird.

Das letztere Vorgehen, das von GUISEZ in die Therapie eingeführt wurde und von CAUSSADE, TARDIEU, GENEVRIER, BROGNIART u. a. übernommen wurde, in erster Linie von den Franzosen, hat in einigen Fällen zweifellos die Heilung begünstigt, während es in anderen Fällen ohne jeden Erfolg blieb. Auch wir haben diesen Weg gern benützt, um unmittelbar auf den Absceßherd einwirken zu können. Wir schildern die Technik, die seit einigen Jahren schon an unserer Klinik zur Behandlung der Hämoptysen gebräuchlich ist (GIUFFRIDA) und die wir auch für die Absceßbehandlung benützt haben.

Der Kranke wird aufgefordert, die Zunge herauszustrecken und sie mittels eines Gazetupfers mit der linken Hand festzuhalten, um soweit wie möglich

Schluckbewegungen auszuschalten. Zugleich läßt man ihn tief atmen, denn es gibt immer Patienten, die, solange sie die Zunge herausstrecken, zu atmen vergessen. Dann injiziert man das Mittel mit einer kleinen Kehlkopfspritze oder einer gewöhnlichen Rekordspritze, die mit einer etwa 15 cm langen, gebogenen Kanüle versehen ist. Diese führt man vorsichtig hinter die Zunge, wobei man aufs peinlichste vermeidet, den Rachenreflex auszulösen. Wo dieser so lebhaft ist, daß er die Durchführung des Eingriffs hindern würde, anästhesiert man den weichen Gaumen durch Bepinseln oder Bestäuben mit Cocain, Tutocain, Alypin o. a. Sobald die Spritze richtig liegt, läßt man wieder den Patienten einige Male tief Atem holen, dabei aber immer die Zunge mit der linken Hand weiter festhalten, und wenn man sieht, daß er den Fremdkörper im Rachen verträgt, spritzt man im Beginn einer Inspiration den Inhalt der Spritze hinter die Zungenbasis, ohne die Epiglottis zu Gesicht zu bekommen, d. h. ohne Anwendung des Kehlkopfspiegels. Wenn man im richtigen Augenblick spritzt, wird die Flüssigkeit sehr leicht in den Bronchialbaum aspiriert. Einige Hustenstöße zeigen an, daß das Medikament in die Luftwege eingedrungen ist.

Um die Wirkung des Heilmittels wirklich an die kranke Lunge heranzubringen und nach Möglichkeit auch auf diese zu beschränken, empfiehlt es sich, den Patienten auf die kranke Seite zu legen wie bei der diagnostischen Jodölinjektion. Auf diese Weise kann man beträchtliche Mengen Öl (30—40 ccm) in Einzelinjektionen von je 5 ccm einspritzen. Wir haben gewöhnlich 5—10 ccm ein- bis zweimal am Tage angewandt.

Die Resultate waren nicht sehr begeisternd, insofern als wir zwar in vielen Fällen die Menge und den Geruch des Auswurfs verringern konnten, aber nicht mehr als bei den spontanen Remissionen, wie sie jederzeit auch ohne aktive Therapie vorkommen. Im ganzen aber kann man die Methode empfehlen als eine symptomatische und unterstützende Behandlung.

Die Inhalationsbehandlung mit Gomenol, Naphthol, Campher usw. ist hier und da auch jetzt noch als Palliativmittel in Gebrauch, wohl mehr aus Tradition als aus Überzeugung, daß sie zur wirksamen Bekämpfung einer putriden Infektion ausreiche.

b) Die Chemotherapie.

1. Die *Acridinderivate*. Das *Trypaflavin* hat wie bei allen anderen septischen Zuständen auch bei der Behandlung der Lungenabscesse Anwendung gefunden. Die Resultate gehen jedoch nicht über eine kurz dauernde Remission der akuten Symptome hinaus, der Gesamtverlauf der Krankheit bleibt gänzlich unbeeinflusst. Auf jeden Fall scheint seine Anwendung absolut unschädlich zu sein und kann daher empfohlen werden bei akuten Abscessen mit ausgesprochen septischen Allgemeinerscheinungen, wenn ein chirurgischer Eingriff noch nicht in Frage kommt. Man gibt täglich 0,02—0,04 g streng intravenös, da sonst schwere Nekrosen entstehen. Chemisch nahe verwandt ist das *Rivanol*, das etwa die gleichen Indikationen wie das Trypaflavin hat. Seine ausgezeichnete, noch in großen Verdünnungen deutliche sterilisierende Wirkung gegenüber verschiedenen Streptokokkenstämmen, besonders gegen Viridans, in vitro hat dazu geführt, daß es bei den verschiedensten septischen Zuständen angewendet wird. Wir haben es versucht bei der Absceßbehandlung als intratracheale Injektion, und zwar haben wir 3—5 ccm einer 0,2%₀₀ Lösung gegeben. Das

Ergebnis war bei dem ersten so behandelten Patienten derart befriedigend, daß es zu weiteren Versuchen ermutigte. Die späteren Erfahrungen bestätigten aber leider nicht die allzu rosigen Erwartungen, denn wir konnten in der Folge nicht mehr als geringe, flüchtige Veränderungen des Auswurfs und der lokalen Erscheinungen beobachten, jedoch keine anhaltende Wirkung. Die desodorierende Wirkung, die vielleicht noch das beste an diesem Mittel ist, scheint die des Gomenols nicht zu erreichen.

Immer auf intratrachealem Wege haben wir das *Vuzin* versucht, aber mit noch bescheideneren Ergebnissen als mit Gomenol, so daß wir es nicht empfehlen können. Wenig zufrieden waren wir auch mit *Kollargol*, das wegen seiner anti-septischen Eigenschaften und wegen seiner Undurchdringlichkeit für Röntgenstrahlen gleichzeitig zu diagnostischen und zu therapeutischen Zwecken geeignet schien. Für die Darstellung des Bronchialbaumes erwies es sich als gutes Kontrastmittel (GIUFFRIDA), aber den Jodölen unterlegen; therapeutisch in 10% wässriger Suspension angewendet wurde es sehr gut vertragen, wirkte es aber auch sehr wenig.

Ein anderes, erst kürzlich in Aufnahme gekommenes Mittel ist das *Chinin* mit seinen Derivaten. Schon vor 70 Jahren in die Therapie der Pneumonien eingeführt (FRANCE, GORDEN, CORRIGAN, KOHLER, JÜRGENS), ursprünglich als Tonicum verwendet, nahm seine Anwendung immer weitere Ausdehnung an, bis man in ihm besonders durch die Arbeiten von BINZ und FINKLER ein Specificum gegen Pneumokokkeninfektionen erkannte (AUFRECHT, PENZOLDT). Seine Verwendung bei den eitrigen Lungenaffektionen wurde von BINZ und LEYDEN angeregt. Von neueren Autoren empfehlen es zu diesem Zweck PETSCHAKER, GOLDSCHIEDER, KIRSCH-HOFFER, BASCH u. a. Bisher sind noch zu wenig Fälle damit behandelt, um dem Chinin mit Recht den Wert einer tatsächlich wirksamen Medikation zuzuerkennen. Uns fehlt jede persönliche Erfahrung, so daß wir uns darauf beschränken, das Mittel hier zu nennen. Wir halten es nur für ein Hilfsmittel neben anderen, mehr spezifisch wirkenden Medikamenten.

Mehr Anhänger hat sich neuestens das *Emetin* erworben. Ursprünglich nur bei den durch Amöben verursachten Abscessen in Gebrauch, kam es dann auch bei Abscessen anderer Ätiologie in Anwendung, und zwar mit Erfolgen, die von manchen Autoren ohne weiteres als glänzend bezeichnet werden. Dieses Alkaloid, das seine Mutterdroge Ipecacuanha in allen ihren Anwendungen und so auch bei der Behandlung der Affektionen der Luftwege verdrängt hat, wurde zur Behandlung der fötiden Bronchitiden (TEOHARI, BAISON) und der gewöhnlichen Absceßformen (JAGNOW, VIDRASCU, BRULÉ, LAPORTE, RAGU, NUBERT und BRANISTEAU, RUSSO) mit teils glänzendem, teils bescheidenerem Erfolge angewandt, der sich manchmal auf Beseitigung des Geruches und Verringerung der Bronchialsekretion beschränkte. Die gewöhnliche Dosis beträgt 0,03—0,04 g täglich. Die Dauer der Behandlung ist verschieden, meistens aber ziemlich kurz. Der Mechanismus der Emetinwirkung ist noch in Dunkel gehüllt. Nach JAGNOW soll sie in einer Anregung der Antikörperbildung bestehen, aber dieser Hypothese fehlt noch jeder Beweis. Uns, die wir durch die Arbeit in subtropischen Gegenden die große Verbreitung der Amöbiasis sowohl in ihren typischen wie in den abweichendsten Formen sehr wohl kennen, ist es gar nicht unwahrscheinlich, daß es sich in mehr als einem dieser durch Emetin

günstig beeinflussten Fälle trotz negativen Befundes in Stuhl und Eiter um Amöbenabscesse gehandelt hat, und diese Überzeugung findet eine starke Stütze in der von GRASSO berichteten Tatsache, daß er in einigen Fällen, die unter Emetin heilten und im Sputum keine Spirochäten hatten, im Stuhl, wenn auch nur ganz vereinzelt, Amöben fand!

e) Die Salvarsanbehandlung.

Mehr Aussicht auf Erfolg bietet die Salvarsanbehandlung, die im Jahre 1913 von PERRIN und PLAUT eingeführt und im Jahre darauf von BECKER weiterverbreitet wurde. Zwei Jahre später konnte GROSS über seine mit dieser Methode behandelten Fälle berichten, von denen drei in kurzer Zeit vollständig geheilt waren. Von da an vermehrten sich die Fälle rasch, so daß im Jahre 1924 CAUSSADE und PARISOT schon 85 Fälle zusammenstellen konnten, von denen 51 geheilt, 10 gebessert und 24 erfolglos behandelt waren, also mit einem Prozentsatz von 60% Heilungen, darunter akute ebensogut wie chronische Fälle. Natürlich muß man von dieser Zahl gewisse Abstriche machen wegen der schon erwähnten Schwierigkeiten in der Beurteilung der Absceßheilung. Aber wie die reduzierte Zahl auch aussehen mag, immer wird sie den Prozentsatz an Spontanheilungen erheblich übersteigen. Man kann also nicht gut, wie dies SCHULTZ und KLEMPERER tun, die Wirksamkeit des Salvarsans bei Fällen verschiedenster Ätiologie ernsthaft in Zweifel ziehen.

Schon bei ihrer Einführung versuchte man die Indikationen der Salvarsantherapie nach der Ätiologie der zu behandelnden Fälle festzustellen. PLAUT und PEEMOLLER gaben als wesentliche Vorbedingung für eine erfolgreiche Anwendung den Nachweis von Spirochäten im Auswurf an. Sie schlossen die embolische Gangrän und viele Formen bronchogenen oder pneumonischen Ursprungs aus, bei denen als pathogener Keim der Strept. putrificus gefunden wurde, in der Überzeugung, daß die Salvarsanbehandlung bei den nicht spirillären Formen nur den Verlust kostbarer Zeit bedeute, der durch andere therapeutische Versuche besser ausgenützt werden könnte und womöglich dazu führen würde, den richtigen Augenblick für einen chirurgischen Eingriff zu verpassen.

Die klinische Erfahrung beweist jedoch, daß es in gar nicht so geringer Zahl Fälle gibt, in denen die Salvarsanbehandlung trotz fehlenden Spirillenbefundes großen Nutzen bringt (BUCHER, HIRSCH, CURSCHMANN, MOLNAR, ALBRECHT, KISSLING). Diese Tatsache findet ihre ganz einleuchtende Erklärung in dem histologischen Bilde, das in der Infiltrationszone rings um den Absceß zahlreiche Spirochäten aufweist auch in Fällen, in denen im Auswurf keine nachweisbar waren. Umgekehrt fehlen sie manchmal dort, während sie im Sputum vorhanden waren. Man hat daran gedacht, daß dieses regellose Verhalten von einer gewissen Resistenz bestimmter Spirochätenstämme abhängig sein könnte, die vielleicht, obwohl an sich sehr empfindlich gegen medikamentöse Einwirkung, durch das Zusammenleben mit den putriden Anaerobiern erst resistent werden könnten, eine Kombination, die sich ja in einem früheren oder späteren Entwicklungsstadium des Abscesses meistens einzustellen pflegt. Nach TH. BERNARD wäre es ratsam, den Absceß in seiner rein spirillären Phase zu salvarsanisieren, also vor der Verunreinigung durch Anaerobier, was praktisch unmöglich erscheint.

Wenn man sich fragt, welcher Typ der Erkrankung am salvarsanempfindlichsten ist, muß man die akuten umschriebenen Abscesse nennen und neben ihnen die Fälle von einfacher putrider Bronchitis ohne Zerstörung des Lungengewebes. Aber auch Fälle von subakutem Verlauf (s. Fall 13) oder direkt chronische Formen können durch Salvarsan günstig beeinflußt werden. Als Beispiel führen wir den folgenden Fall unserer Beobachtung an.

Fall 15. G. D., 49jähriger Beamter. Familienanamnese o. B. 1914 linksseitige Lobärpneumonie, glatt geheilt. 1918 während der Grippepandemie doppelseitige Bronchopneumonie. Die jetzige Krankheit begann vor drei Jahren mit den Erscheinungen einer Grippe, Schnupfen und ziehenden Schmerzen in allen Gliedern. Nicht sehr hohes Fieber, das 38° nicht überstieg und sich durch 4 Wochen hinzog. Von da an gelegentlich Husten mit reichlich Auswurf, anfangs schaumig, dann schleimig-eitrig, manchmal stinkend oder blutig. Von Zeit zu Zeit, in unregelmäßigen Abständen, trat das Fieber wieder auf. Vor einem Jahre bemerkte er während einer solchen Fieberperiode Schmerzen in der Brust rechts unten. Der Arzt, der ihn untersuchte, fand die Zeichen eines mäßigen Pleuraergusses, der sich in wenigen Tagen resorbierte. Er machte eine Behandlung mit Calcium und Balsamica durch.

Befund. Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Brust: geringe Einschränkung der Atembewegungen links unten, dort ist der Stimmfremitus verstärkt. Auf der gleichen Seite ist zwischen Basis und Angulus scapulae und zwischen der Paravertebral- und der hinteren Axillarlinie der Klopfeschall abgeschwächt. Ebendort rauhes Atmen, fast bronchial klingend, mit zahlreichen subkrepitierenden Rasselgeräuschen und großblasigem Gurgeln.

Wenig Auswurf (20—50 ccm pro die), in dem Spirochäten zu finden sind. Röntgenologisch sieht man im linken Unterlappen eine breite, konfluierend broncho-pneumonische Infiltration und mitten darin sehr deutlich drei haselnußgroße luftgefüllte Kavernen. Es wird eine Salvarsanbehandlung eingeleitet nach dem Schema einer antiluetischen Kur. Nach der ersten Hälfte der Kur ist das Fieber verschwunden, der Klopfeschall ist wieder hell und laut. Auskultatorisch ist nichts weiter als etwas rauhes Atmen übriggeblieben, röntgenologisch ein etwas verstärkter Hilus und STUERTZsche Stränge.

Die Heilung hält jetzt schon ein Jahr an.

Ein derartiger Erfolg ist aber zweifellos als seltenes Ereignis anzusprechen. Im allgemeinen sind bei den chronischen Formen die Mißerfolge viel häufiger, wie die Fälle von BESANÇON, BOGNIART, ETCHEGOIN und MOREAU, BOURGES, STEPP, LÉON-KINDBERG und KLINE beweisen. Besser sind die Aussichten bei den akuten Schüben der chronisch-rezidivierenden Fälle, wo es mit Salvarsan recht gut gelingen kann, der akuten Erscheinungen Herr zu werden und den Prozeß wieder in den Zustand vorherrschend chronischen Verlaufes überzuführen. Aber auch wenn man nicht eine vollständige Vernarbung des Herdes erreichen kann, ist das Salvarsan doch immer von höchstem Wert durch seine Allgemeinerwirkung: die Hebung des Ernährungszustandes, die Verbesserung des Blutes, der in manchen Fällen unter dieser Behandlung eintretende Stillstand des Prozesses, das sind alles Vorteile, die man gewiß nicht überschätzen darf, die doch aber für den Kranken bedeuten, daß Bedingungen geschaffen werden, unter denen er mit besseren Erfolgsaussichten und geringerer Gefährdung sich einem chirurgischen Eingriff oder der Kollapstherapie unterziehen kann. Hinzu kommt die wohltätige Wirkung der Verringerung des Auswurfs und der Beseitigung des Geruchs, die oft auch dann nicht ausbleibt, wenn die Behandlung die anatomischen Läsionen ganz unbeeinflußt läßt.

Die Mehrzahl der Autoren kennt keine Kontraindikationen für die Salvarsanbehandlung. Wir halten Vorsicht für geboten nach einer Hämoptyse, die sich durch die Gefäßerweiterung, die das Salvarsan macht, verstärken kann.

Wir haben bei unseren vielen Fällen immer den intravenösen Weg der Darreichung gewählt. Für die Dosierung und die Pausen zwischen den Injektionen haben wir uns nach dem gebräuchlichen Schema der antiluetischen Kur gerichtet (steigend von 0,1 bis 0,75 alle 5—7 Tage oder nur 0,1 bis 0,4 alle 3—4 Tage). In einigen Fällen haben wir die ganze Kur nach mehreren Monaten wiederholt. Mit der peroralen und rectalen Salvarsantherapie, wie sie französische Autoren mit *Stovarsol* durchführten, haben wir keine persönliche Erfahrung. Von der lokalen Anwendung mittels Einträufelung einer Salvarsanlösung nach operativer Drainage haben wir keinen günstigen Eindruck gewonnen. Bei einem unserer beiden Fälle mußten wir die Behandlung abbrechen, weil der Kranke offenbar das Mittel nicht vertrug, bei dem andern konnten wir die Behandlung recht lange durchführen, ohne jedoch irgendwelche Besserung zu sehen.

EDEL schlug im Jahre 1929 vor, das Salvarsan durch Punktion der Absceßhöhle direkt in diese hineinzubringen. Er belegt seinen Vorschlag mit zwei Fällen, die durch diese Methode geheilt wurden. Es ist klar, daß dieser Weg nur da gangbar ist, wo der Absceß oberflächlich und gut lokalisierbar ist und die Pleura durch dichte Verwachsungen geschützt ist, da sonst die Gefahr der Infektion noch gesunder Lungenpartien und der Entstehung eines Pyopneumothorax die möglichen Vorteile der Methode aufwiegen. Wie dem auch sei, wir haben uns jedenfalls, obwohl sich ja die Möglichkeit eines Erfolges nicht abstreiten läßt, zu einer Anwendung des Verfahrens nicht entschließen können und möchten es nicht empfehlen. Auch die intratracheale Applikation des Salvarsans in dünner Lösung (in 5 ccm frisch destilliertem Wasser), die M. CASTEX und auch wir ausprobiert haben, bietet keine besonderen Vorteile, der einzige Erfolg war die Beseitigung des Geruches.

Schließlich bleibt unter den chemotherapeutischen Mitteln noch das *Urotropin* zu erwähnen, dessen Anwendung bei pyogenen, nicht fötiden Absceßformen KOPFER im Jahre 1927 vorschlug. Er behandelte 10 Fälle damit und hatte 7 Heilungen, 1 Todesfall, 2 Fälle unbeeinflußt. Wir haben keinerlei persönliche Erfahrung mit diesem Mittel und beschränken uns infolgedessen darauf, auf diese recht verlockenden Erfolge hinzuweisen, allerdings mit der Einschränkung, daß die von KOPFER behandelten Formen am allerehesten zur Heilung nach dem befreienden Aushusten des Abscesses neigen.

d) Die Serotherapie.

Man hat zur Behandlung der Lungenabscesse sowohl die gemischten antipyogenen Sera wie die polyvalenten antigangränösen Sera (z. B. die von WEINBERG oder von VINCENT) herangezogen, Serungemische aus verschiedenen Keimen der sog. tellurischen Gruppe, d. h. Serum antiperfringens (z. B. 4%), antivibrione-septicum (30%), antioedematicum (20%), antihistolyticum (10%), dazu in verschiedenen Mengen noch Aerobiersera (S. antistreptococc. und antipneumococc.). Die Behandlungserfolge scheinen im allgemeinen zufriedenstellend sowohl mit den ersten (die Fälle von LAIGNEL-LAVASTINE) wie auch mit den letzteren. Die letzten Statistiken geben 25% Heilungen und 40% Besserungen an. Der Wirkungsmechanismus dieser Sera läßt sich kaum als spezifisch bezeichnen, da sie ja gedacht sind als Mittel gegen Keime wie die

Perfringens oder den *Vibrio septicus*, die im Auswurf unserer Kranken nur sehr selten vorkommen. Es scheint sich also eher um eine unspezifische Behandlung nach Art der Eiweiß- oder Reizkörpertherapie zu handeln. LEMIERRE und LÉON-KINDBERG sprechen tatsächlich auch die Ansicht aus, daß die günstigen Erfolge abhängig sind vom Eintritt der bei dieser Behandlung oft mit großer Heftigkeit auftretenden Reaktion im Sinne einer Serumkrankheit.

Die Serotherapie hat ihre schönsten Erfolge bei den akuten Formen unseres Typs 1 und 2 aufzuweisen. Bei chronischen Fällen bleiben die Ergebnisse weit dahinter zurück und bestehen kaum einmal in vorübergehenden, manchmal auch länger anhaltenden Besserungen. Aber auch wenn die Serotherapie keinen vollen Heilerfolg schafft, so kann es doch durchaus empfehlenswert sein, sie in dem gleichen Sinne wie die Salvarsantherapie anzuwenden, gewissermaßen als Kräftigungsmittel, um nämlich den Kranken in den Zustand zu bringen, der die Voraussetzung eines Pneumothorax oder eines chirurgischen Eingriffs ist. Man muß recht erhebliche Dosen verabreichen: man spritzt am besten subcutan oder intramuskulär täglich 50—60 ccm Serum bis zum Auftreten der Serumkrankheit, die sich in der Regel zwischen dem 8. und 10. Tage bemerkbar macht. In einem Falle von LOEPER und GARCIN wurde Heilung erzielt nach Injektion der enormen Dosis von im ganzen 8 Liter Serum (täglich 110 ccm mehrere Monate lang). Die Versuche einer intratrachealen Serotherapie haben zu nichts geführt, ebenso auch der Versuch, das Serum durch Punktion direkt in den Absceß zu bringen.

e) Die Vakzinotherapie.

Noch schlechtere Resultate als mit der Serumbehandlung erzielt man mit Vaccinen, die aus Kulturen vom Auswurf dieser Kranken hergestellt werden und alle Aerobier, die darin leben, enthalten. In ganz seltenen Fällen scheint die Vaccinotherapie auch einmal zur Heilung geführt zu haben. Aber diese Fälle sind so selten, daß ein gewisser Skeptizismus wohl am Platze ist, um so mehr wenn man bedenkt, daß diese Vaccinen sich gegen die Aerobierflora richten, während die Bildung des Abscesses doch im wesentlichen den Anaerobiern und der gemeinsamen Wirkung der fusiformen Stäbchen und Spirillen zuzuschreiben ist.

Unter den erfolgreichen Versuchen erwähnen wir die Fälle von TREMOLLIÈRE und LASSANCE, die eine Vaccine aus *Bacterium coli* benutzten, von BESANÇON, JACQUELIN und CELICE (*Staphylococcus aureus*), von SPIRO LIVIERATO (Mischvaccine aus Streptokokken, Staphylokokken und nicht näher bestimmten gramnegativen Mikroben), und die von WEISSENBACH (*Streptococcus viridans*). Was unsere eigenen Erfahrungen anbelangt, so haben wir mit dieser Methode nicht viel Freude erlebt, insofern als die Erfolge alles andere als sicher waren. In einem einzigen Falle, der weder auf Salvarsan noch auf Emetin, weder auf den Pneumothorax noch auf die Phrenicusexairese reagiert hatte, trat nach einer Vaccinebehandlung eine so bedeutende Besserung ein, daß man auf wirkliche Heilung hoffen konnte. Über den endgültigen Ablauf können wir leider nichts mitteilen, da wir den Kranken aus den Augen verloren haben. Die Zuführung von Vaccine auf dem intratrachealen Wege hat sich nicht als vorteilhafter als die subcutane Injektion erwiesen.

Anschließend an die Vaccinetherapie wollen wir über unsere leider gänzlich erfolglosen Versuche berichten, die erkrankte Lunge mit dem Verfahren nach BESREDKA zu immunisieren. Zu diesem Zweck stellten wir Bouillonkulturen aus dem Auswurf her, die nach genügender Entwicklung auf 60° erwärmt und durch Chamberlandkerzen filtriert wurden. Das Filtrat wurde auf dem supraglottischen Wege in den Bronchialbaum eingespritzt.

2. Die Kollapstherapie.

Von dem Gebiet der Tuberkulose, für deren Behandlung die Methoden der Kollapstherapie ursprünglich ausgedacht waren, breiteten sie sich sehr rasch auf das Gebiet der Absceßbehandlung aus. Ganz allgemein gesprochen stellen sie eine zweite Etappe in der Behandlung der Abscesse dar. Sie kommen in zweiter Linie nach dem Versagen der medikamentösen Behandlung, die in der Regel die Behandlung der Wahl ist. Das gemeinsame Ziel aller Methoden der Kollapstherapie, der internistischen sowohl wie der chirurgischen, ist eine Entleerung des Abscesses herbeizuführen und die Wände des Abscesses zur gegenseitigen Berührung zu bringen und dadurch die Vernarbung zu beschleunigen. Dieses Ziel kann man erreichen:

- a) mit dem künstlichen Pneumothorax, auf der kranken oder auf der gesunden Seite;
- b) durch die Phrenikotomie bzw. die Phrenicusexairese;
- c) durch Ablösung der Pleura parietalis;
- d) durch Entknochung des Thorax oder Thorakoplastik.

a) **Der künstliche Pneumothorax.** Schon der unsterbliche Erfinder der Kollapstherapie, CARLO FORLANINI, konnte im Jahre 1910 über den ersten bei einem Absceß mit Erfolg angelegten Pneumothorax berichten. Es handelte sich um einen verzweifelt chronischen, fötiden Fall, der schon 6 Jahre lang bestand, in denen alle damals üblichen Behandlungsmethoden ohne jeden Erfolg versucht worden waren. Die Anlegung eines Pneumothorax hatte gegen ausgedehnte, feste Verwachsungen anzukämpfen, die erst nach einjähriger Behandlung nachgaben, so daß sich erst dann der Eingriff richtig auswirken konnte. Die Heilung wurde nach zweijähriger intermittierender Behandlung erzielt, sie hielt noch drei Jahre an. Der nächste erfolgreiche Versuch wurde im Jahre 1913 an unserer Klinik von IZAR unternommen. Von da an wurde eine ununterbrochene Reihe von Fällen behandelt und veröffentlicht: ich erwähne 2 Fälle von AUBERT (1914), die von REICHMANN (1915), die von EPIFANIO (1916). 1919 berichtete TEWKSBURY über 14 Fälle, die zum größten Teil nach Operationen im Nasenrachenraum entstanden waren und von denen 73% geheilt wurden. Es folgen die Beobachtungen von MORELLI (1917), von P. E. WEIL (1919), von DE VERBIZIER und LOISELEUR (1918), AMANDRU (1920), DENECHAN (1921), ROUX-BERGER (1921), DUMAREST (1922), PIERY und BARBIER (1922), MAZZA (1922), GOEVAERZ (1923), CONNEAU (1924), LEMIERRE und LÉON-KINDBERG (1924), PERKINS und BURNEL (1925), BOUGES (1925), JAKOB (1926), ROSENTHAL (1926) und JAKOBÆUS (1927). Es wäre unmöglich, auch nur einen flüchtigen Überblick über die behandelten Fälle zu geben, so ist die Zahl schon angewachsen. Bezüglich der Gesamtergebnisse verweisen wir auf den Vortrag von CHANDLER, TUDOR EDUARDS, BRUNEL und MORLOCK in der Sitzung

der Kgl. Med. Ges. in London am 25. Februar 1930, in dem sie über ihre Erfahrungen bei der Behandlung von Lungenabscessen berichteten mit einem für den künstlichen Pneumothorax sehr günstigen Ergebnis. Der Prozentsatz der Heilungen, den die einzelnen Autoren angeben, schwankt immerhin in weiten Grenzen. Während in der älteren Statistik von TEWKSBURY die Zahl der Heilungen auf 73% stieg, sinkt sie in der neueren Statistik von P. E. WEIL (1923) auf 23%. Auf Grund unserer eigenen Erfahrungen halten wir einen Prozentsatz von etwa 60% als annähernd richtig. Die Verschiedenheit der Ergebnisse ist unseres Erachtens zu einem guten Teile auf die Verschiedenheit der behandelten Absceßtypen zurückzuführen und besonders auf die kritiklose Ausdehnung der Indikation in den letzten Jahren. Es sind der Pneumothoraxbehandlung Fälle unterworfen worden, die von anderen Autoren oder zu anderer Zeit davon ausgeschlossen worden wären, da sie a priori nicht den geringsten Nutzen davon haben konnten. Trotzdem hat der bescheidene Prozentsatz der günstigen Erfolge und die Möglichkeit übler Zufälle bei Durchführung der Behandlung einige Autoren, in erster Linie Chirurgen, in so ungünstigem Sinne beeinflußt, daß sie dem Pneumothorax direkt feindlich gegenüberstehen. Hoffen wir, daß die Seltenheit derartiger Zufälle und die Möglichkeit, sie vollkommen zu vermeiden durch Anwendung einer fehlerlosen Technik, auch diese Gegner davon überzeugen wird, daß es weder gerecht noch dienlich ist, den Stab zu brechen über eine Methode, die im Rahmen sorgsam gestellter Indikationen und Kontraindikationen die günstigsten Erfolge aufweisen kann.

Bei der Pneumothoraxbehandlung hat man wie übrigens auch bei vielen anderen therapeutischen Verfahren nicht in erster Linie zu entscheiden, ob sie von Nutzen sein kann, sondern ob sie überhaupt anwendbar ist oder nicht. Man muß also jeden Fall für sich betrachten und jedesmal von neuem entscheiden, ob es angängig ist oder nicht, ihn der Pneumothoraxbehandlung zuzuführen. Es gibt einige unumgängliche Vorbedingungen, die peinlichste Beachtung verlangen, um einen Erfolg zu erzielen: einige beziehen sich auf die technische Möglichkeit der Anlegung eines Pneumothorax, andere auf das Verhalten des Absceßherdes selbst. Zusammenfassend möchten wir sagen, daß ein Lungenabsceß dann für die Pneumothoraxbehandlung geeignet ist, wenn er folgende Bedingungen erfüllt:

1. wenn die Absceßhöhle in der Tiefe gelegen ist;
2. wenn das akute Stadium des Prozesses und der septische Zustand überwunden sind;
3. wenn der Absceß mit einem Bronchus kommuniziert;
4. wenn die Wände der Absceßhöhle nachgiebig sind.

1. Die erste Vorbedingung ist nicht als absolut anzusehen. Unter gewissen Umständen kann auch ein oberflächlich gelegener Absceß mit Pneumothorax behandelt werden, ohne daß sich unerwünschte Zufälle einstellen. Der Grund, warum man dem oberflächlichen Sitz des Abscesses besondere Aufmerksamkeit widmen muß, ist der, daß die Beteiligung der Pleura und die Möglichkeit, sie zu infizieren, davon abhängt. Es gilt als Regel, daß, je oberflächlicher der Herd gelegen ist, um so häufiger und ausgedehnter die Pleuraverwachsungen sind, die diffus ausgebreitet sein können oder umschrieben, auf das Gebiet des

Abscesses beschränkt. Pleuraadhäsionen bilden im allgemeinen noch keine absolute Kontraindikation gegen die Anlegung eines Pneumothorax. Sie sind es nur dann, wenn sie so ausgedehnt sind, daß sie das Eindringen von Luft einfach unmöglich machen oder so sehr behindern, daß dem Eingriff jede Wirkung genommen wird. Im übrigen kann schon ein einziger Strang, wenn er gerade an oder über dem Eiterherd ansetzt, jeden Versuch einer Kollapstherapie vereiteln. Zwar ist es möglich, wie der Fall von FORLANINI beweist, daß die Verwachsungen im Lauf der Behandlung so weit nachgeben, daß der Pneumothorax schließlich doch noch seinen Zweck erreicht. Aber jeden Versuch einer gewaltsamen Sprengung der Verwachsungen muß man vermeiden, da durch übermäßige Drucksteigerung im Pleuraraume die Gefahr einer Lungenruptur entsteht und die Bildung eines Pleuraergusses begünstigt wird, der sich durch die Nachbarschaft des Lungenherdes so leicht infiziert und zum putriden Empyem wird. Man wird also überall da den Eingriff unterlassen, wo das Röntgenbild einen Prozeß in der Nähe der Brustwand zeigt, und ihn für die hilusnahen Fälle reservieren, die viel seltener zu Verwachsungen führen.

2. Eine *Conditio sine qua non* für einen wirksamen Pneumothorax ist die Verbindung der Absceßhöhle mit der Außenwelt, eine Vorbedingung, über die kein Wort zu verlieren ist, da es ja von vornherein klar ist, daß man aus einfachen physikalischen Gründen eine geschlossene Flüssigkeitsansammlung nicht komprimieren kann, und daß, wollte man es versuchen, der Erfolg nur in einem Kollaps der gesunden Lungenteile ohne jede Beeinflussung des Abscesses bestehen könnte. Diese Vorbedingung kann man nicht umgehen, und daher muß man, auch wenn man einen Absceß sehr zeitig diagnostiziert hat, mit der Anlegung eines Pneumothorax abwarten, bis der Brechhusten eingetreten ist, das eindeutige Anzeichen der Eröffnung des Abscesses nach außen.

3. Unabhängig von diesen äußeren Bedingungen kann ein Pneumothorax wirkungslos werden durch Gründe, die in den anatomischen Verhältnissen des Abscesses liegen, nämlich in der Verdickung und Sklerosierung der Absceßwände, die einen Kollaps unmöglich machen. Dieses Hindernis, das auch bei den tuberkulösen Kavernen sehr wohl bekannt ist, tritt am häufigsten auf bei den chronischen Formen, bei denen die Bindegewebsentwicklung sehr üppig zu sein pflegt, und ganz besonders beim bronchiektatischen Absceß.

4. Man muß auch vermeiden, einen Pneumothorax anzulegen im akuten Stadium der Erkrankung, d. h. solange noch der septische Zustand besteht, weil sich dann weder der Schutzwall um den Absceß noch der Immunitätszustand des Organismus ausgebildet hat und man infolgedessen riskiert, eine Aussaat von Keimen mit nachfolgender Ausdehnung des infizierten Lungengebietes und eine Infektion der Pleurahöhle zu verursachen.

Unsere Ausführungen umreißen klar und deutlich die Indikationen der Pneumothoraxbehandlung, ziemlich enge Indikationen insofern, als sie die ganz akuten Formen mit stürmisch fortschreitender Gangrän ausschließen, die pseudopleuritischen Formen, ferner *die chronischen* Formen, nicht eigentlich wegen ihrer Chronizität (s. den Fall FORLANINI), sondern wegen der Schwierigkeit, das sklerotische Gewebe zu komprimieren; weiter die extrabronchialen Abscesse, alle die Formen, bei denen entweder wegen vorhandener Verwachsungen oder wegen der oberflächlichen Lage des Abscesses die Gefahr besteht, die Pleurahöhle zu infizieren, und endlich die Kavernen, die wegen ihrer riesigen

Ausdehnung nicht zum Kollaps gebracht werden können. Unter so beschränkten Indikationen wird die Prognose des Pneumothorax sehr viel besser. Die Anzahl der tödlichen Komplikationen verringert sich — wir haben sogar keine einzige gehabt —, und die Zahl der Heilungen steigt.

Was die Technik anbelangt, so können wir uns auf die Beschreibung aus der Klinik M. ASCOLI aus dem Jahre 1912 berufen. Der Pneumothorax muß bei den Abscessen, wo die Gefahr pleuritischer Komplikationen viel größer ist, mehr noch als bei der Tuberkulose ein Tiefdruckpneumothorax sein. Ist eine solche Komplikation schon bei der Tuberkulose recht unangenehm, wenn auch meistens noch nicht allzu ernst, so ist sie bei einem Absceß sehr viel mehr zu fürchten, da hier die Möglichkeit besteht, daß der Erguß putrid wird mit allen den schweren Folgen, die wir schon besprochen haben. Unter demselben Gesichtswinkel sind die Parenchymverletzungen zu betrachten, die bei der Tuberkulose recht unschuldig oder leicht zu überwinden sind, bei der Gangrän dagegen sehr viel gefährlicher sind. Bei der Anlegung und Nachfüllung eines Pneumothorax muß man hier ungemein vorsichtig sein: Einstich so weit wie irgendmöglich vom Herd entfernt; langsame Kompression ohne Erreichung eines positiven Drucks in der Pleura — das sind fundamentale Grundsätze der Therapie! Man denke immer daran, daß für die Heilung ein vollständiger Kollaps der Lunge nicht erforderlich ist, daß es vielmehr genügt, sie so weit zu komprimieren, daß die Absceßhöhle leer bleibt von eitrigem Sekret und daß die Wände einander genähert bleiben und so die Narbenbildung erleichtert wird. Wo man sich streng an diese Indikationen hält, da kann der Pneumothorax selbst in hoffnungslosen Fällen Besserung und Heilung bringen. Vor den anderen Verfahren der chirurgischen Kollapstherapie hat er den Vorzug der besseren Abstufung voraus, der leichteren Technik des Eingriffs, der weder Krankenhausaufnahme noch Narkose erfordert, des Fehlens der hohen Mortalität, die z. B. der Thorakoplastik anhängt, der Vollständigkeit des Kollapses, der, wenn die Pleura frei ist, bis zur vollkommenen Anlagerung der ganzen Lunge geht, während die Phrenicusexairese und die Ablösung der Pleura parietalis eine beschränkte Wirkungsmöglichkeit haben und die Thorakoplastik zwar einen vollständigen, aber doch dem Umfang nach beschränkten Kollaps erzielt.

Bei den Fällen, bei denen Verwachsungen die Wirkung eines Pneumothorax beschränken oder aufheben, muß man sich fragen, ob man nicht mit dem gleichen Erfolg wie bei der Tuberkulose die Strangdurchtrennung nach JAKOBÆUS zu Hilfe holen kann. Bisher hat man sie bei eitrigem Prozessen noch nicht angewendet, denn wenn schon bei der Tuberkulose in einem nicht mehr ganz gleichgültigen Prozentsatz über das Auftreten von eitrigem Pleurakomplikationen berichtet wurde, dann ist dieses Ereignis bei den gangränösen Erkrankungen noch viel eher zu befürchten. Nichtsdestoweniger glauben wir, daß man in besonderen Fällen, wenn die innere Behandlung keinen Erfolg gehabt hat und eine genaue Röntgenuntersuchung die Verhältnisse im Pleuraraum günstig und erfolgverheißend erscheinen läßt, ruhig die JAKOBÆUSSCHE Operation durchführen sollte, statt daß man den Kranken viel schwereren operativen Eingriffen wie der Pneumotomie oder der Thorakoplastik aussetzt.

In Fällen mit günstigem Verlauf sieht man nach der ersten Luftfüllung den Auswurf zunehmen, ein Zeichen für das Zusammensinken und die dadurch

verursachte Auspressung der Kaverne. Gleichzeitig sinkt die Temperatur, die Hustenanfälle werden seltener, das Blut verschwindet aus dem Auswurf, das Allgemeinbefinden bessert sich. Die endgültige Heilung vollzieht sich in sehr verschiedener Zeit je nach Art der Fälle; manchmal muß man die Behandlung jahrelang fortsetzen, manchmal genügen wenige Wochen, wie im folgenden Falle.

Fall 16. F. F., 72jähriger Witwer, Schuhmacher. Familienanamnese o. B. Patient versichert, niemals wirklich krank gewesen zu sein, bis er im Mai 1928 an einer Grippe erkrankte. Nach etwa einer Woche bemerkte er einen stechenden Schmerz links unten in der Brust. Das Fieber, das schon heruntergegangen war, stieg rasch wieder an bis auf

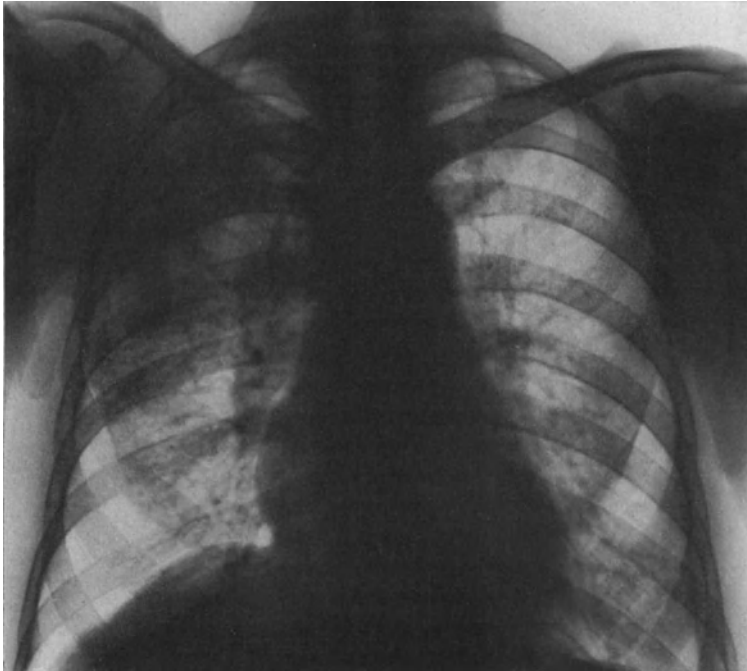


Abb. 6. Großer gangränöser Herd des rechten Oberlappens. Kleine multiple Höhlenbildung.

40° und nahm dann septischen Charakter an. Der Husten, der in den ersten Tagen unbedeutend gewesen war und etwas schleimigen Auswurf zutage gefördert hatte, wurde quälend, der Auswurf wurde gangränös stinkend. Kein Brechhusten, kein Blut im Auswurf. Aufnahme in die Klinik am 16. 6. 1928.

Befund. Ziemlich schwächlich gebauter, anämischer Mann in recht schlechtem Ernährungszustande. Drüsenschwellungen am Hals, in den Axillen und in den Leistenbeugen. Facies hippocratica. Zunge trocken, dick bräunlich belegt. Rachen gerötet. Die Zähne fehlen fast vollständig.

Thorax kegelförmig, schmal, symmetrisch. Atmung oberflächlich, ungleichmäßig. Die rechte Brusthälfte schleppt nach und dehnt sich weniger aus. Stimmfremitus verstärkt in den Fossae supra- und infraspinalis, supra- und infraclavicularis und interscapularis. Ebendort verkürzter Klopfeschall. Zwischen den Schulterblättern befindet sich eine kleine Zone mit tympanitischem Klopfeschall und mit GERHARDTSCHEM und WINTRICHSCHEN Schallwechsel. Ebendort auskultatorisch rauhes Atmen, fast bronchial, mit einigen krepitierenden Rasselgeräuschen. Im übrigen fast normaler Lungenbefund: auskultatorisch einige diffuse trockene und feuchte bronchitische Geräusche. Übrige Organe o. B.

Röntgenologisch sieht man über dem rechten Oberlappen eine breite Infiltrationszone vom Typ einer konfluierenden Bronchopneumonie und mitten darin zwei helle, lufthaltige Flecken, die sich fast berühren und als Kavernen anzusprechen sind.

Links nichts besonderes außer einer leichten Vermehrung des Hilus.

Reichlich Auswurf, in 24 Stunden 150—200 ccm, schleimig-eitrig, stinkend, beim Stehen sich in drei Schichten absetzend. Mikroskopisch zahlreiche Keime der gewöhnlichen Bronchialflora. Keine Spirochäten, Tuberkelbacillen oder elastische Fasern.

Nach einer kurzen Beobachtungszeit, in der das Fieber zwischen 38° und 38,5° schwankt und die allgemeinen und lokalen Erscheinungen unverändert bleiben, wird die Kollaps-therapie mittels Pneumothorax der kranken Seite durchgeführt. Die Pleura ist frei, die

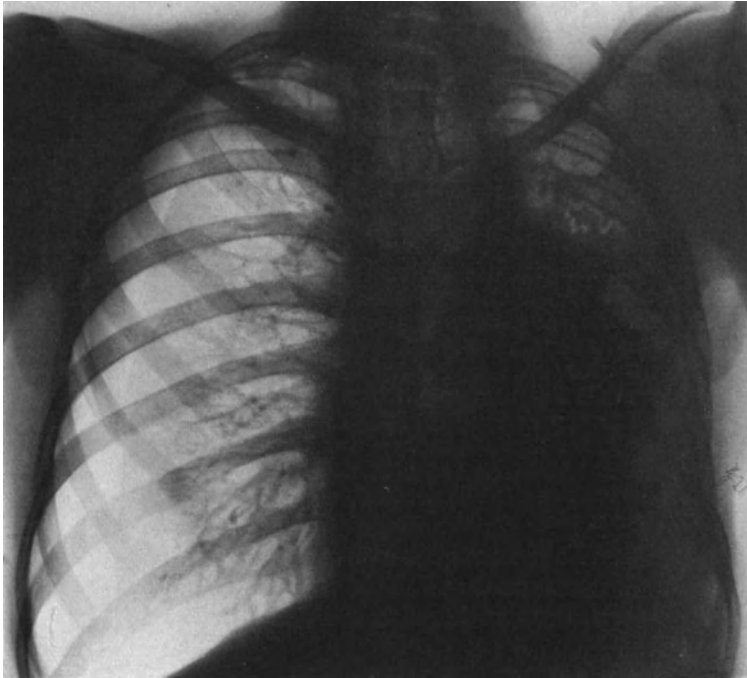


Abb. 7. Großer Abszess des linken Unterlappens. Starke pleuritische Verschattung. Kontralateraler Pneumothorax.

Lunge löst sich regelrecht von der Brustwand ab. Nach der ersten Füllung steigt die Sputummenge und sinkt die Temperatur, das Allgemeinbefinden bessert sich. Während der Behandlung tritt ein kleiner seröser Pleuraerguß auf, der die Behandlung nicht im geringsten stört. Das Fieber verschwindet rasch, der Auswurf verliert den Geruch, wird immer weniger und besteht schließlich nach dreiwöchiger Kur aus nichts weiter als einigen rein schleimigen Sputa am Tage. Nach 40 Tagen kann der Kranke als klinisch und röntgenologisch geheilt entlassen werden. Die Heilung hält seit drei Jahren an.

In den Fällen, in denen aus leicht verständlichen technischen Gründen der klassische Pneumothorax nicht möglich ist, kommt die Anlegung eines kontralateralen Pneumothorax nach M. ASCOLI in Frage. Versuche damit haben wir schon öfters gemacht, aber ohne rechten Erfolg. Kürzlich konnte ANTINORI bei einem chronischen Abszess einen Erfolg damit erzielen.

Fall 17. I. M., 42jährige Frau, kinderlos verheiratet. Familienanamnese o. B. Früher nie krank gewesen. Im Winter 1927 machte sie eine akute fieberhafte Erkrankung durch

mit Gelenkschmerzen, hohem Fieber, Husten, anfangs ohne, später mit ziemlich reichlichem, schleimig-eitrigem Auswurf. Nach 14 Tagen fing das Fieber an zu sinken, als die Patientin plötzlich eines Abends einen heftigen, stechenden Schmerz links in der Brust bekam, der sich beim Husten und Atmen verstärkte. Das Fieber verschwand schließlich ganz. Der Auswurf ging zwar gleichfalls zurück, blieb sonst aber wie oben angegeben. Fünf Monate später trat plötzlich wieder Fieber bis 40° auf, hielt drei Tage an und sank dann ab nach einer massigen Entleerung von gelb-grünlichem, scheußlich stinkendem Eiter. Seitdem wiederholten sich zweieinhalb Jahre lang immer wieder solche Entleerungen, in unregelmäßigen Abständen, immer mit Fieber. Alles mögliche wurde versucht: Balsamica, eine Autovaccine aus dem eigenen Sputum, physikalische Therapie, alles vergeblich.

Befund. Angemessener Entwicklungszustand, guter Körperbau. Muskulatur gut entwickelt, normal tonisiert. Gut erhaltenes Fettpolster. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Drüsenschwellungen am Hals und in den Leistenbeugen.

Atemwege: Linke Brustseite weniger beweglich. In der linken Infrascapulargegend fehlt der Stimmfremitus, ebendort absolute Dämpfung, Atemgeräusch aufgehoben. Im übrigen links rauhes Atmen und mittel- bis großblasige, nicht klingende Rasselgeräusche. Rechts normaler Befund. Übrige Organe o. B.

Schleimig-eitriger, grün-gelblicher Auswurf, sehr übelriechend. Zahlreiche Staphylokokken und einzeln liegende Kokken. Keine Spirochäten oder Tuberkelbacillen.

Röntgenologisch: Der linke Unterlappen ist total verschattet, das linke Zwerchfell unbeweglich. Eine Kaverne ist nicht sichtbar.

Angesichts der bereits vorangegangenen vergeblichen Behandlungsversuche und der Gefahren, die mit der Anlegung eines homolateralen Pneumothorax verbunden gewesen wären, entschloß sich der Autor, einen kontralateralen Pneumothorax nach MAURIZIO ASCOLI zu versuchen. Die Behandlung wurde begonnen in einer Phase akuter Erscheinungen mit hohem Fieber und massigen eitrigem Entleerungen. Es wurde 20mal punktiert, etwa alle 5 Tage, und zuerst 200 ccm, dann steigende Mengen Luft bis 600 ccm eingefüllt. Nach der 5. Füllung begann die Temperatur zu sinken, der Brechhusten hörte auf, der Auswurf wurde kontinuierlich statt periodisch, die Menge ging dauernd zurück, der Geruch verlor sich. Nach dreieinhalbmonatiger Behandlung war die Patientin völlig fieberfrei, hustete nur noch selten, warf fast nichts mehr aus, und das Allgemeinbefinden war derartig gebessert, daß sie sich zur Reise nach Australien entschloß, wo ihr Mann lebte. Mitteilungen über ihr ferneres Befinden waren nicht zu erhalten.

Wenn es in diesem Falle unmöglich war, etwas über den Ausgang zu erfahren, was übrigens das Interesse an dem Falle keineswegs vermindert, so konnte man in dem zweiten Falle, der erst kürzlich von ALIQUÒ beschrieben wurde, volle Heilung feststellen.

Fall 18. Es handelte sich um einen 30jährigen Eisenbahner. Familienanamnese o. B. Aus der eigenen Anamnese ist hervorzuheben: in der Kindheit häufige Mandelentzündungen. Mit 26 Jahren Malaria tertiana, die nach dreimonatiger Chininbehandlung ausheilte. Seit zwei Jahren oft eine leichte Bronchitis. Vier Monate vor Beginn der Beobachtung akute eitrig Appendicitis, Operation. 10 Tage danach konfluierende Bronchopneumonie im linken Unterlappen, zu der bei sonst normalem postoperativem Verlauf eine linksseitige exsudative Pleuritis hinzutrat, die zweimal in einem Abstand von 20 Tagen punktiert werden mußte. Das Fieber nahm den Typ des Eiterfiebers an, der Husten wurde quälend und brachte reichlich eitrigem Auswurf zutage.

Die physikalischen und röntgenologischen Symptome machten die Diagnose Lungenabsceß sicher. Bald trat auch noch der Brechhusten auf. Es wurde eine Behandlung mit Balsamica, Vaccine und Autovaccine eingeleitet, aber ohne jeden Erfolg. Die subjektiven und objektiven Erscheinungen blieben unverändert. Es traten überdies Kreislaufstörungen hinzu, Neigung zum Herzkollaps, kleiner, weicher, frequenter, arhythmischer Puls. Einen homolateralen Pneumothorax anzulegen war unmöglich wegen der festen und ausgedehnten Verwachsungen auf dieser Seite. Der Autor entschloß sich daher zur Anlegung eines kontralateralen Pneumothorax. Schon nach der ersten Luftfüllung zeigte sich eine Besserung des Kreislaufs und der Atmung. Nach 4 Füllungen ging das Fieber langsam herunter, der Auswurf wurde viel weniger und besser. Mit der Fortsetzung der Kur schwanden sämtliche Krankheitserscheinungen rasch, nach zwei Monaten konnte sich der Kranke auf dem

Wege der Heilung fühlen. Nach drei Monaten war der physikalische und röntgenologische Befund vollständig negativ. Der Kranke sah sich als geheilt an, unterbrach die Behandlung und nahm seine gewohnte Tätigkeit wieder auf. Die Heilung hält schon an seit Mai 1928.

Im Anschluß an den Pneumothorax wollen wir noch den 1922 von BERNOU eingeführten **Oleothorax** erwähnen, der allerdings noch nicht bei Abscessen Verwendung gefunden hat. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß man ihn auch in diesem Falle mit Nutzen anwenden könnte, zur Ergänzung oder als Ersatz eines Pneumothorax bei Fällen, bei denen die allzu oberflächliche Lage des Abscesses die Entstehung eines putriden Pyopneumothorax befürchten läßt, oder wo die sklerosierenden Prozesse so ausgedehnt sind, daß die Kompression der Kaverne nur schwer noch möglich ist. Im ersten Falle würde der Hauptnutzen des Oleothorax in der antiseptischen Wirkung des Gomenols zu suchen sein, das man gewöhnlich dem Öl zufügt, im zweiten in der intensiven Druckwirkung, die die einer Luftfüllung weit übertrifft. Man darf aber die Möglichkeit sehr unangenehmer pleuritischer Komplikationen beim primären Oleothorax nicht übersehen, wie wir sie vor kurzem beschrieben haben, die doch seine Anwendbarkeit sehr einschränken.

b) Phrenicurdurchschneidung — Phrenicusexairese. Von STUERTZ im Jahre 1911 vorgeschlagen und von SAUERBRUCH zum ersten Male zur Behandlung der Unterlappentuberkulose verwendet, im Jahre 1922 von FELIX und GOETZE durch die Phrenicusexairese ergänzt, drang die Phrenikotomie allmählich immer weiter ein in die Behandlung der destruktiven Läsionen jeder Art und jeden Sitzes, soweit sie sich wegen pleuritischer Adhäsionen oder wegen eines Empyems nicht für den Pneumothorax oder die Thorakoplastik eigneten.

Man hat bis zum heutigen Tage immer und immer wiederholt, das Anwendungsgebiet der Phrenikotomie sei im wesentlichen die Unterlappenkaverne. Aber schon vom theoretischen Standpunkt aus können wir mit DUMAREST keinen physiologischen oder pathologischen Grund für diese Beschränkung der Indikation einsehen. Wenn überhaupt das Hochsteigen des Zwerchfells eine Kapazitätsverminderung der betreffenden Thoraxhälfte bedingt, dann müssen sich die Folgen dieser Raumbeschränkung, d. h. die Anpassung der Lunge an die veränderten Verhältnisse in allen ihren Teilen unabhängig vom Sitz der Läsion auswirken. Natürlich wird dieses freie Spiel der Anpassung begrenzt durch vorhandene Adhäsionen, die durch Verklebung des einen oder anderen Lungenlappens mit der Brustwand ihn am Zusammensinken verhindern, so daß dann allerdings die Retraktion sich in den verschiedenen Teilen des Organs verschieden auswirken muß.

Die Kasuistik der Phrenikotomie beim Lungenabsceß ist noch zu klein, um schon genaue Indikationen und Kontraindikationen herausarbeiten zu können. Wir müssen uns bisher noch leiten lassen von den Erfahrungen bei der Behandlung der Lungentuberkulose, natürlich unter Berücksichtigung der wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Prozessen. Die Ergebnisse lassen sich nicht so ohne weiteres übertragen. Um aber soweit wie möglich unsere bisherigen Erfahrungen bei beiden Krankheiten nutzbar zu machen, können wir wenigstens die Bedingungen skizzieren, die die Anwendbarkeit der Methode begrenzen, oder die als strenge Kontraindikationen zu gelten haben. Es sind:

1. das Vorhandensein großer Höhlen, die sich nicht verkleinern lassen, denen aber durch den Eingriff die Möglichkeit der spontanen Entleerung genommen wird:

2. das Bestehen breiter Zonen sklerotischen Gewebes rings um den Absceß, die den Kollaps und damit die Vernarbung der Herde verhindern;

3. das akute Stadium der fortschreitenden Ausdehnung der Krankheit, aus den gleichen Gründen, aus denen hier der Pneumothorax kontraindiziert ist.

Wird die Anwendung derart beschränkt, dann muß man die Phrenikotomie als einen technisch einfachen, relativ ungefährlichen und therapeutisch zweifellos wirksamen Eingriff bezeichnen. Man glaube allerdings nicht, daß er ganz ohne jede Gefahr sei. Ganz abgesehen von den Komplikationen während der Operation wie dem übrigens äußerst seltenen Herzstillstand und den Verlaufsanomalien, die gefährliche Situationen mit sich bringen können, muß man gegen gewisse, erst spät auftretende Gefahren gerüstet sein, nämlich

1. die Hämoptoe, die manchmal bedrohlich wird (KOURILSKY),

2. akute Veränderungen wie Fieberanstieg und Verschlechterung des Allgemeinbefindens,

3. die Eiterretention, die von der Ausdehnung und der Form des Abscesses und von der Lage des ableitenden Bronchus abhängig ist. Sie tritt ziemlich oft ein, wenn die Kaverne nicht vollständig kollabiert. Die Folge ist dann eine Vergrößerung des Infektionsherdes und die Bildung neuer Absceßhöhlen, die sich alle wiederum nach der Pleurahöhle hin öffnen können. Beobachtungen dieser Art sind mitgeteilt worden von BAUMGARTNER, DUFOUR und KINDBERG.

Die Ergebnisse der Phrenikotomie sind oft die allerbesten und lassen sich durchaus denen des künstlichen Pneumothorax an die Seite stellen. In einem von uns beobachteten Falle heilte ein großer metapneumonischer Absceß des linken Unterlappens innerhalb von zwei Monaten glatt aus, nachdem die innere Behandlung erfolglos geblieben war.

Fall 19. R. Z., 22jähriger Junggeselle, Bauschlosser. Familienanamnese o. B. Früher nie ernstlich krank gewesen. Die Krankheit, wegen der er in unsere Beobachtung trat, begann überraschend, ohne einen erkennbaren Grund, mit stechenden Schmerzen in der Brust links unten, mit starkem Husten ohne Auswurf, starker Atemnot und von Anfang an hohem Fieber, das in den nächsten Tagen auch nicht herunterging. Aufnahme am 6. Krankheitstage.

Befund. Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Schwellung der Hals- und Leistendrüsen. Zunge belegt, trocken, Zähne zum Teil cariös. Zahnfleisch geschwollen und gerötet. Halbsitzende Zwangshaltung. Äußerste Atemnot. Atmung oberflächlich, die linke Brusthälfte bleibt zurück, besonders in den unteren Partien. Perkutorisch ist eine breite Dämpfung vom Schulterblatt bis zur unteren Lungengrenze links festzustellen, die nach unten zu immer intensiver wird und in absolute Dämpfung übergeht. Über diesem Gebiet ist der Stimmfremitus abgeschwächt, ebenso das Atemgeräusch, das bronchialen Beiklang hat. Keine Rasselgeräusche.

Herz in normalen Grenzen, Töne schwach, ziemlich unrein, 2. P. T. verstärkt. Puls 123, klein, weich, rhythmisch. Die anderen Organe o. B.

Dieser Befund blieb 4 Tage lang unverändert, dann trat plötzlich massiges Erbrechen von stark riechendem Eiter ein (etwa 250 ccm). Nach diesem Ereignis sank das Fieber und hielt sich dann niedrig (höchste Abendtemperaturen 38,9—39°). Der objektive Befund blieb ziemlich unverändert. Das Bronchialatmen wurde deutlicher, hier und da wurden einige krepitierende Geräusche hörbar.

Die Röntgenuntersuchung ergab jetzt eine breite gleichmäßige pneumonische Infiltration und mitten darin, sehr leicht erkennbar, eine hühnereigroße Kaverne.

Nach kurzer, offenbar wirkungsloser Neosalvarsanbehandlung entschlossen wir uns zur Phrenicusexairase. Die in Lokalanästhesie ausgeführte Operation bewirkte, daß das

linke Zwerchfell um 4—5 cm höher stieg und unbeweglich wurde. Die Lungenveränderungen wurden rasch und günstig beeinflusst. Schon nach wenigen Tagen schwand das Fieber, der eitrige Auswurf verlor erst seinen charakteristischen Geruch, wurde dann schleimig und verschwand schließlich ganz; das Allgemeinbefinden besserte sich; die auskultatorischen Erscheinungen gingen zurück, das Atemgeräusch verlor den bronchialen Beiklang, den es anfangs hatte. Nach zwei Monaten war der Befund vollständig normal. Röntgenologisch war nur noch ein kleiner, sehr dichter Schattenfleck erkennbar, die sklerotische Narbe; eine Kaverne war nicht mehr sichtbar.

Aber der Erfolg tritt nicht immer so schnell ein. Wir möchten sogar meinen, daß ein solcher Verlauf zu den Ausnahmen gehört. Manchmal stellt sich z. B. der Zwerchfellhochstand nur langsam ein (so war er in einem Falle von SERGENT erst 8 Monate nach der Phrenicusexairese vollständig!), und das bedeutet einen Zeitverlust, dessen Folgen unübersehbar sind.

Für die folgenden rein chirurgischen Methoden behandeln wir nur kurz die Indikationen, Kontraindikationen und Anwendungsbereich.

c) Die **Ablösung der Pleura parietalis (Plombierung)**, die bekanntlich darin besteht, daß man die Pleura nach vorheriger Rippenresektion von der Knochen-Muskelschicht abschiebt und in den Zwischenraum zwischen dieser und der Serosa eine nicht reizende Substanz einführt (Fettgewebe, BECKSche Paste, Gummikissen, Schwamm, Paraffin), um eine umschriebene Kompression der Lunge zu erzielen, hat sich bisher nur wenig Freunde erworben.

Von den wenigen Eingriffen, die Erfolg gehabt haben, nennen wir die von TUFFIER, ROUX-BERGER, SAUERBRUCH, COURCOUX und DESPLAS, PAPIN, CAUSSADE und TARDIEU.

Unumgängliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Operation ist die vollkommene Verwachsung der beiden Pleurablätter, die man, um die Entstehung eines putriden Empyems zu vermeiden, da, wo sie nicht schon besteht, mit geeigneten Mitteln künstlich herbeiführen kann; ferner ein umschriebener Absceßherd, von dem genau geklärt sein muß, wie er sitzt, und ob er komprimierbar ist; endlich eine weit offene Verbindung der Absceßhöhle mit dem Bronchus. Über den Nutzen dieser Methode, die vor der Phrenicusexairese den Vorteil elektiver Wirkung und beliebig dosierbarer Kompression bietet, können wir noch nichts Genaues aussagen. An Unannehmlichkeiten bringt sie mit sich die Gefahr einer Infektion der Brustwand, der Ausstoßung der Plombe, der Fistelbildung, die lange Dauer der Behandlung (mehrere Monate). Daher machen viele Autoren lieber die

d) Thorakoplastik.

Die hohe Mortalität dieses Eingriffs (nach der Zusammenstellung von BRAUER 50% der Fälle!) erklärt es, daß die Entknochung der Brustwand nicht die breite Anwendung in der Praxis gefunden hat, die man nach den theoretischen Voraussetzungen erwarten sollte. Zweifellos ist diese Operation vom Standpunkt der Gleichmäßigkeit, der Vollständigkeit und Ausdehnung des Kollapses, den man erreichen kann, der Phrenicusexairese und der Plombierung überlegen und stellt also den vollkommensten Ersatz eines Pneumothorax dar, wo dieser nicht möglich ist. Um seine Anwendung zu umgrenzen, weisen wir, ganz abgesehen von operativen Zufällen wie Hämorrhagie, Pleuraeinriß, Erstickungsanfälle, massige Sekretentleerung im Augenblick, wo die Lunge zusammensinkt, mit der Gefahr der Erstickung, auf gewisse Spätfolgen hin:

a) Kreislaufstörungen durch die Verlagerung des Mediastinum, die bei der Thorakoplastik mit einem Male erfolgt und nicht wie beim Pneumothorax allmählich, so daß gar nicht die Möglichkeit einer Anpassung an die veränderten Verhältnisse im Thoraxraum gegeben ist, die außerdem bestehen bleibt und nicht, wie die sonstigen Wirkungen des Eingriffs, rückbildungsfähig ist;

b) die Schmerzen (Intercostalneuralgien, dauernde Schmerzen im Schultergelenk):

c) die Infektion der gegenüberliegenden Lunge und Pleura durch Ansaugung septischen Materials.

Infolgedessen muß die Thorakoplastik beschränkt bleiben auf jene wenigen Fälle, deren Allgemeinbefinden den allgemeinen Indikationen entspricht, und insbesondere auf den engen Kreis von Fällen, für die etwa die gleichen Indikationen gelten wie für die Tuberkulose. Sie ist also indiziert:

1. als Ersatz eines Pneumothorax, der wegen ausgedehnter, nicht lösbarer Pleuraverwachsungen nicht möglich ist, oder wegen einer besonders oberflächlichen Lage der Absceßhöhle, oder wenn die Phrenicusdurchschneidung keinen Erfolg gehabt hat;

2. als Ergänzung eines unvollständigen Pneumothorax;

3. bei Pleura-Lungen-Fisteln;

4. als Voroperation für einen Radikaleingriff (Lungenresektion), den man gegebenenfalls dann unterlassen kann.

3. Eingriffe am Herd selbst.

Sie bestehen in der Eröffnung und Drainage des Abscesses nach mehr oder minder ausgedehnter Rippenresektion oder in der Entfernung mehr oder weniger ausgedehnter Teile des infizierten Lungenparenchyms (Lungen- oder Lappenresektion). Die Ergebnisse dieser sehr schwierigen Lungenoperationen sind, wenn auch mit den Fortschritten der Technik der Thoraxoperationen ständig besser geworden, doch belastet mit einer hohen Anzahl nicht vermeidbarer Todesfälle, die zum Teil auf das Konto der Operation selbst kommen (Blutung, Shock, Infektion der Pleurahöhle, Luftembolie, Verschleppung von septischem Material in die andere Lunge), zum Teil auf Spätfolgen beruhen (Sepsis mit nachfolgender Meningitis, metastatische Abscesse, besonders häufig Hirnabscesse, Nierenschädigungen usw.).

Ein Blick auf die Statistiken weist eine recht hohe Mortalität nach. So hat GARRÉ (1903) unter 400 Fällen 25% Todesfälle, KISSLING (1906) 35%, KÖRTE 32,5%. Eine Sammelstatistik über die in den Jahren 1903—1912 operierten Fälle ergibt eine mittlere Mortalität von 17,5%, während SAUERBRUCH persönlich im Rahmen dieser Zusammenstellung zu etwas höheren Zahlen kommt. Dieser Autor unterscheidet akute und chronische Abscesse und Gangrän und kommt zu folgenden Mortalitätszahlen: akute Abscesse 16,3%, chronische 38%, Gangrän 51,3%. Von den Statistiken der Amerikaner nennen wir, da sie sich ganz besonders mit Lungenchirurgie beschäftigt haben, HENER und CROADY mit 8,5%, MILLER und LAMBERT mit 20%, ARCHIBALD-BALLON mit 31,5%. Unter die Mißerfolge muß man auch die ziemlich häufigen unvollständigen Heilungen rechnen, die eine Bronchialfistel zurückbehalten. Das kommt am häufigsten vor bei den chronischen Formen mit Neigung zu cirrhotischen

Prozessen, bei denen sich trotz der Eröffnung die Kaverne nicht verkleinert und sich mit einer Epithelschicht auskleidet, die von der Bronchialschleimhaut ausgeht und jede Narbenbildung verhindert.

Wie bei allen Behandlungsmethoden muß man auch bei der Lungenresektion die „vollständig geheilten“ Fälle mit einem gewissen Mißtrauen betrachten, da es auch hier nicht so selten vorkommt, daß scheinbar geheilte Kranke einige Zeit nach dem Eingriff wieder anfangen zu fiebern, zu husten, auszuwerfen, kurz einem neuen Schub der Lungeninfektion unterliegen.

Aber die Dinge können auch besser gehen, und neben den unglücklich verlaufenden Fällen gibt es andere, in denen auch noch nach mehreren Eingriffen schließlich vollständige und dauernde Heilung eintritt. So in dem folgenden Falle, in dem man einen zweizeitigen Eingriff durchführen mußte wegen zwei großen, miteinander kommunizierenden Herden.

Fall 20. T. S., 37jähriger Junggeselle, Tischler. Familienanamnese o. B. Mit 7 Jahren Röteln; seitdem immer gesund bis zum 36. Lebensjahr, in dem er venerisch erkrankte mit einem Ulcus und Drüseneiterung.

Im Januar 1929 erkrankte er mit leichter Influenza ohne Fieber. Aber wenige Tage darauf, er hatte bis dahin die Arbeit noch nicht ausgesetzt, bekam er heftiges Frösteln, hohes Fieber (nicht gemessen), diffuse Schmerzen hinten in der Brust, die beim Husten stärker wurden. Der Husten war häufig und quälend und brachte einen zähen, gelblichen, stinkenden Eiter zutage. Diese Erscheinungen blieben, abgesehen vom Fieber, das im weiteren Verlauf langsam sank, in den folgenden vier Wochen unverändert bestehen. Der Auswurf war manchmal blutig, im März trat mehrmals richtige Hämoptoe auf. Der Auswurf wurde inzwischen immer reichlicher, blieb aber immer schleimig-eitrig und stinkend. Von Zeit zu Zeit wurde er in Massen erbrochen. Bei unverändertem Zustand und schwankender Temperatur ließ sich der Kranke am 29. 4. 1929 in unsere Klinik aufnehmen.

Befund. Kräftig gebauter Mann, vollblütig, mit gut entwickelter und gut tonisierter Muskulatur. Fettpolster lediglich gut erhalten, obwohl der Patient angibt, sehr abgemagert zu sein. Drüsen am Hals, in den Achselhöhlen und Leistenbeugen etwas geschwollen, derb, verschieblich, indolent. Kein Fieber. Deutliche Verdickung der Endphalangen (Trommelschlegelfinger). Lippen etwas cyanotisch. Zunge weißlich belegt. Die Zähne fehlen zum Teil, teils sind sie cariös und von einer Schicht Zahnstein bedeckt, die nicht einmal das Zahnfleisch freiläßt. Hals und Rachen gerötet.

Thorax von annähernd quadratischer Grundfläche, symmetrisch, dehnt sich in allen Teilen gleichmäßig aus. Atmung oberflächlich, thorakaler Typ, 24 pro min. Palpatorisch findet man rechts hinten vom Scapulawinkel bis zur unteren Lungengrenze eine Abschwächung des Stimmfremitus. Perkutorisch ebendort deutlich Schallverkürzung mit tympanischem Beiklang, nach der Wirbelsäule und nach der Axillargegend zu sich abschwächend. Auskultatorisch rauhes Vesikuläratmen mit zahlreichen klein- bis mittelblasigen, in- und expiratorischen, klingenden, zum Teil gurgelnden Rasselgeräuschen. Im übrigen normaler Befund am Thorax.

Herz: 2. Pulmonalton verstärkt. Der Kreislauf ist im übrigen normal, ebenso der Verdauungsapparat. Leber und Milz von normaler Größe. Nieren o. B.

Wa.-W. Ø. 8300 Leukocyten, davon 72% neutrophile Granulocyten. Röntgenologisch: linkes Lungenfeld von der Spitze bis zur Basis von normaler Helligkeit. Rechts sieht man im Unterlappen eine breite Infiltration, gleichmäßig dicht, mit unregelmäßigen, gezackten Rändern. Keine Kaverne zu erkennen.

Wenig Auswurf (35—60 ccm pro die) von gelblich-grünlicher Farbe, eitrig, stinkend, mit makroskopisch sichtbarer Blutbeimengung in Form von Streifen. Keine Tuberkelbacillen, keine Spirochäten, keine elastischen Fasern.

Nach mehrtägiger Beobachtung wurde der Patient einer Salvarsanbehandlung unterzogen, die aber keinerlei Besserung brachte.

Unter diesen Umständen wurde dem Wunsche des Kranken nachgegeben, der sich von einer Operation mehr versprach als von der inneren Behandlung, und er wurde nach der chirurgischen Abteilung verlegt. Es wurde nach Resektion der 8. bis 11. Rippe die

Lunge eröffnet und drainiert. Aber trotz der Drainage blieben Fieber, Husten und stinkender Auswurf weiter bestehen. Eine erneute genaue Untersuchung führte zur Entdeckung einer zweiten Absceßhöhle dicht oberhalb der ersten, die bis dahin auf dem Röntgenbilde nicht zu erkennen gewesen war. Es wird noch einmal operiert, diesmal werden die Rippen bis zur 5. reseziert, die zweite Höhle wird freigelegt, eröffnet und drainiert. Glänzender postoperativer Verlauf. Das Fieber verschwindet vollständig. Die allgemeinen und lokalen, physikalischen und funktionellen Symptome gehen allmählich zurück und schwinden schließlich ganz. Nach dreimonatiger Behandlung kann der Kranke die Klinik als geheilt verlassen. Die Thorakoplastik hat nicht zur Deformierung des Thorax geführt. Die Atmung ist normal.

Die Heilung, wenn man davon sprechen darf, hält bereits zwei Jahre an. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist glänzend. Weder physikalisch noch röntgenologisch läßt sich irgendein Rest nachweisen.

Auf Grund der Erfahrungen des letzten Vierteljahrhunderts lassen sich folgende Indikationen und Kontraindikationen für diesen Eingriff feststellen:

1. Die Pneumotomie ist indiziert bei den akuten Formen mit einer gut lokalisierbaren, gut abgegrenzten, oberflächlich sitzenden Höhle besonders des Unterlappens. Der Eingriff wird erleichtert durch Pleuraadhäsionen in der Umgebung des Absceßherdes.

2. Der Eingriff darf nicht zu früh vorgenommen werden, denn solange die Eiteransammlung noch nicht vollständig ausgebildet ist, ist ein Erfolg nicht zu erwarten, außerdem würde das Arbeiten in der Infiltrationszone die Infektion verschleppen. Man braucht aber den Übergang in das chronische Stadium dann nicht abzuwarten, wenn sich mehr oder weniger rasch der Typ des bronchiektatischen Abscesses entwickelt.

3. Die Pneumotomie ist also kontraindiziert, wo es sich handelt um multiple Abscesse mit buchtigen Höhlen, die durch sklerotische Bindegewebszüge voneinander getrennt sind, mit Bronchialerweiterungen, die sich nicht chirurgisch drainieren lassen.

Wegen des Versagens der Pneumotomie bei den cirrhotischen chronischen Formen haben amerikanische Autoren (HEDBLUM, ROBINSON, LILIENTHAL) die radikale Methode anzuwenden versucht, die schon im Jahre 1899 von GLÜCK vorgeschlagen und durchgeführt wurde, nämlich die Resektion des infizierten Lappens.

Aber die Anwendbarkeit dieser Methode, die theoretisch die Methode der Wahl darstellt und in geglückten Fällen ja tatsächlich zur vollen Heilung führen kann, wird doch stark eingeschränkt durch ihre hohe Mortalität. WILLY MEYER hatte (1914) unter 16 Lungenresektionen 8 Todesfälle, SAUERBRUCH (1920) hat etwa den gleichen Prozentsatz, LILIENTHAL bei 31 Operationen 57%. GRAHAM kommt in einer Zusammenfassung aller Fälle der Literatur unter Zurechnung von drei eigenen Fällen auf eine durchschnittliche Mortalität von 52%. Der Tod tritt oft schlagartig, dramatisch ein während oder kurz nach der Operation oder auch etwa 5—6 Tage später, durch Shock, Mediastinitis, Mediastinalempysem, Ventilpneumothorax, Empyem, Nachblutung usw. Wegen ihrer unsicheren Ergebnisse kann diese Methode nur als ultima ratio in Betracht kommen, nachdem sowohl die interne Behandlung wie die gesamte chirurgische Therapie einschließlich Pneumotomie und Thorakoplastik, die man übrigens sowieso der Radikaloperation vorzuschicken pflegt, versagt haben.

Eine viel geringere Mortalität soll der Eingriff haben, den GRAHAM im Jahre 1923 vorgeschlagen hat, nämlich die schrittweise, mehrzeitige Zerstörung

der erkrankten Lunge mittels Thermokauterisation. Er hat dabei fast keinen Shock und fast keine Komplikationen erlebt. Unter 45 so operierten Fällen hat er nach seinen Angaben nur eine Mortalität von 6,6% gehabt. Wenn die Heilungen, von denen GRAHAM berichtet, wirklich vollständig und von Dauer sind, dann haben wir damit eine Methode in der Hand, die die bisherigen Möglichkeiten der Thoraxchirurgie weit übertrifft, und die man zweifellos bei den chronischen Abscessen, die sonst jeder Therapie trotzen, gerne anwenden wird.

4. Die Durstkur.

Nach den Arbeiten von SINGER im Jahre 1912 soll die methodische Beschränkung der Trinkmenge bei allen Erkrankungen, die mit reichlicher Expektoration einhergehen, nicht nur die Eiterexcretion vermindern, sondern auch die Resorption der Infiltrate in der Umgebung der Bronchien und der Abscesse fördern. Neuere Mitteilungen von KOLLMANN, HABLEY, DORENDORF berichten von vollständigen Heilungen in Fällen von metapneumonischen Abscessen. Man darf aber nicht übersehen, daß die durch diese Behandlung günstig beeinflussten Fälle zu den akuten Formen gehören, während die von ROTH ebenso behandelten chronisch-bronchiektatischen Fälle absolut unbeeinflusst blieben. Dieser Autor betont, daß in den günstig verlaufenen Fällen bereits eine Tendenz zur Spontanheilung bestanden haben dürfte und daß ohne diese eine derartige Behandlung kaum Aussicht auf Erfolg haben dürfte. Wir teilen diese Ansicht durchaus und sind der Meinung, daß die Durstkur sich mehr gegen ein Symptom der Lungeninfektion richtet, nämlich gegen die starke eitrig-sekretorische Sekretion, nicht gegen den Infektprozeß selbst, und daß sie deshalb nur als Hilfsmethode neben wirksameren Methoden zu verwenden ist, und zwar bei den akuten umschriebenen Fällen, die mehr als andere zur Spontanheilung neigen.

Was unsere eigenen Erfahrungen anbetrifft, so haben wir keinen besonderen Nutzen davon gesehen; wenn man sehr rigoros vorgeht, wird die Kur sehr schlecht vertragen.

5. Die Lagerungsdrainage.

Auch sie ist empfehlenswert als Hilfsmethode, um die Entleerung des Auswurfs zu erleichtern. Diese Behandlung, die besonders in Amerika (PRITCHARD) und Deutschland (SCHÄFFER) Anhänger gefunden hat, besteht darin, daß man den Kranken eine bestimmte Lage einnehmen läßt je nach dem Sitz des Abscesses. Bei Oberlappenabscessen wird am meisten empfohlen halbsitzende Stellung mit etwa 35—45° nach der gesunden Seite geneigtem Oberkörper, für Unterlappenabscesse annähernd TRENDELENBURGSche Lage, den Kopf nach unten, das Becken hochgelagert, den Rumpf nach der gesunden Seite gedreht. Diese Lage soll mehrmals täglich für jeweils $\frac{1}{2}$ —2 Stunden je nach der Ausdauer des Kranken eingenommen werden.

6. Die bronchoskopische Aspiration.

Bessere Erfolge hat man mit der instrumentellen Drainage mittels Bronchoskopie erzielen können. Außer daß sie die Absaugung des eitrig-sekretorischen Sekrets ermöglicht, gestattet sie, Medikamente verschiedener Art unmittelbar auf den

Krankheitsherd in der Lunge zu bringen, und den Verschuß des Bronchus zu verhindern, sei es, daß er durch Schleimhautschwellung zustande kommt (Auftropfen von Adrenalin und Cocain), oder durch übermäßige Entwicklung von Granulationen (Kauterisation), oder durch narbige Schrumpfung (mechanische Dehnung). Die Fälle, die besonders für diese Behandlung geeignet sind, sind nach MIERSON die akuten Formen innerhalb der ersten 5 Wochen, soweit sie nicht von vornherein gangränös sind. In den anderen Fällen, die ja viel zahlreicher sind, sollen die Erfolge weniger überzeugend sein und nicht über eine Verminderung des Auswurfs hinausgehen und eine Besserung des Allgemeinbefindens, die zwar nicht Heilung bedeutet, aber immerhin die Wiederaufnahme der Arbeit ermöglichen kann. Wenn man die Erfolge unter den vielen, schon behandelten Fällen (JANKAUER, CHEVALIER-JACKSON, LYNNAH, KULLY, MIERSON, MOULONGUET, LEMIERRE, LÉON-KINDBERG und SOULAS, FAURE-BEAULIEU) zusammenstellt, so sprechen die Ergebnisse nicht allzusehr für die Methode, denn der Prozentsatz von 21,4% Heilungen (Statistik von MOORE und KUKENS) ist sicherlich nicht höher als bei anderen Behandlungsmethoden und etwa ebenso hoch wie die Zahl der Spontanheilungen bei den akuten Fällen.

VII. Die Diphtherie seit Bretonneau.

Von

JOHANN V. BÓKAY - Budapest

unter Mitwirkung der Herren

B. JOHAN, J. TOMCSIK, I. LOVREKOVICH, B. KANYÓ, F. SZIRMAL, P. V. KISS.

Erster Teil¹.

Mit 82 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	464
I. Einleitung	495
Die Diphtherie in der Beleuchtung von BRETONNEAU. Historische Übersicht der Gestaltung der Diphtheriefrage von BRETONNEAU bis zum Anfang des 20. Jahr- hunderts	495
II. Epidemiologie	505
Die epidemischen Verhältnisse im 19. Jahrhundert. Veränderungen im Charakter der Diphtherie während der ersten drei Dezennien des 20. Jahrhunderts, Zunahme der Malignität seit 1926	506
III. Ätiologie	515
A. Der KLEBS-LÖFFLERSche Bacillus. Beziehungen zu den Pseudodiphtherie- bacillen. Variabilität. Die Bildung des Diphtherietoxins	515
B. Die Disposition des Menschen. Die SCHICK-Reaktion als Maßstab derselben. Die Rolle der Konstitution. Bedeutung des konditionellen Momentes . . .	537
C. Quelle der Infektion, die Rolle der Bacillenträger	554
IV. Beiträge zur Klinik und Diagnostik der Diphtherie	561
A. Die maligne Diphtherie	561
B. Die Nasendiphtherie	574
C. Zur Klinik der Larynxdiphtherie	582
D. Zur Klinik der Urogenitaldiphtherie	600
E. Die Bedeutung der Elektrokardiographie	604
F. Der klinische Wert der bakteriologischen Untersuchung	629

Der zweite Teil wird enthalten:

- V. Allgemeine Pathologie.
 - A. Das Haften des Infektes.
 - B. Die Pseudomembranbildung.
 - C. Die Allgemeinvergiftung. Genese des Diphtherietoxintodes. Genese der Lähmungen.
 - D. Die Rolle der Mischinfektion und der sekundären Komplikationen.
 - E. Das Überwinden des Infektes.
 - F. Ursachen der zeitlichen und individuellen Schwankungen im Charakter des klinischen Bildes und der epidemiologischen Verhältnisse.

¹ Der zweite Teil wird in Band 43 erscheinen.

- VI. Therapie.
- A. Die immunbiologischen Grundlagen der Serumtherapie.
 - B. Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Serumtherapie.
 - C. Über die Gewinnung der Heilsera.
Anhang: Die Serumkrankheit.
 - D. Die operative Therapie der Kehlkopfstenose.
Anhang: Bemerkungen zur Therapie der Nasendiphtherie.
 - E. Unterstützung der Therapie durch unspezifische Heilmittel.
- VII. Prophylaxie.
- A. Allgemeinhygienische Maßnahmen. Isolierung. Desinfektion. Kampf gegen die Bacillenträger.
 - B. Passive Schutzimpfung.
 - C. Aktive Schutzimpfung.
- VIII. Schlußwort.

Literatur.

Ergänzung hierzu bei Teil II.

A. Sammelwerke und Monographien.

- ANDREWES, BULLOCH, DOUGLAS, DREYER, FILDES, GARDNER, LEDINGHAM and WOLF: Diphtheria. Its Bacteriology, Pathology and Immunology. Medical Research Council. London 1923. (Fast komplette Literatur bis 1923.)
- BAGINSKY, A.: Diphtherie und diphtheritischer Croup, 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1913.
- BAYEUX, A.: La diphthérie depuis Arétée le Cappadocien etc. Tubage du larynx. Paris 1899.
- BEHRING, E. v.: Die Geschichte der Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Leipzig: Georg Thieme 1893.
- Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin 1912.
- BERGEY, D. H.: Manual of determinative bacteriology. 2. ed. Baltimore 1925.
- BINGEL, W.: Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Leipzig 1918.
- BÓKAY, JOH. V.: Die Lehre von der Intubation. Leipzig: F. C. W. Vogel 1908. (Beinahe komplette Literatur der Intubation bis 1908.)
- BRETONNEAU, P.: Des inflammations speciales du tissu muqueux et en particulier de la diphthérite etc. 1826. Übersetzt von MARIE NÜLLE. Berlin: Julius Springer 1927.
- CHRISTIANSEN, M.: Le bacille de la diphthérie. Paris 1923.
- DOPTER et V. DE LAVERGNE: Epidémiologie, Tome 1. Paris 1925.
- DORNER: Klinische Studien, Pathologie und Behandlung der Diphtherie auf Grund der Erfahrungen bei der Diphtherieepidemie in Leipzig 1914—1916. Jena 1918.
- EHRlich, P.: Wertbestimmung des Diphtherieserums. Jena 1897.
- Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Festschrift zum 60. Geburtstag. Jena 1914. A. v. WASSERMANN: Die Seitenkettentheorie. E. v. DUNGERN: Receptorenspezifität. H. ARONSON: Konstitution der Toxine. E. MARX: Antitoxinwirkung.
- ESCHERICH, TH.: Ätiologie und Pathogenese der epidemischen Diphtherie. I. Der Diphtheriebacillus. Wien 1894.
- Diphtherie, Croup, Serumtherapie. Wien: K. Prochaska 1895.
- FEER, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 6. Aufl., 1920.
- FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl. Berlin 1921.
- FRANCOTTE, X.: Die Diphtherie. Deutsch: SPENGLER. Leipzig 1888.
- FRIEDBERGER, E.: Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das Heilserum und die Schutzimpfung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- GERHARDT, C.: Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 2. Tübingen 1877. A. JAKOBI: Diphtherie (Komplette Literatur bis 1877.) Bd. 3. 1878. O. KOHTS: Die Krankheiten der Nase. C. RAUCHFUSS: Krankheiten des Kehlkopfes. (Komplette Literatur bis 1878.)
- GILBERT et CARNOT: Traité de Médecine et Therapie. BOULLOCHE et BABONNEIX: Diphthérie. PITRES et VAILLARD: Paralysies diphth. Paris: Bailliére et Fils 1924.

- GÖPPERT, F.: Die Nasen-, Rachen- und Ohrenerkrankungen des Kindes usw. Berlin: Julius Springer 1914.
- GOHRBANDT, E. u. P. KARGER: Chirurgische Krankheiten im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1928.
- GOTTSTEIN: Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin: August Hirschwald 1903.
- Die Lehre von den Epidemien. Berlin: Julius Springer 1929.
- GRANCHER-COMBY-MARFAN: Traité des Maladies de l'Enfance. Tome 1. Paris: Masson & Co. 1897. SEVESTRE et L. MARTIN: Diphthérie.
- HEUBNER, O.: Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem BEHRING'schen Heilserum. Leipzig 1895.
- Kinderheilkunde, Bd. 1. Leipzig 1903.
- HUTINEL et MARTIN: Les Maladies des Enfants, Tome 1. Paris 1909.
- JACOBI, A.: Therapeutics of Infancy and Childhood, 3. ed. 1903.
- JOCHMANN, G.: Lehrbuch der Infektionskrankheiten, 1. Aufl., 1914 u. 2. Aufl., 1924. Berlin: Julius Springer.
- KEATING: Cyclopaedia of Diseases of Children. J. L. SMITH: Diphtheria. New York 1886.
- KOLLE, W., R. KRAUS u. P. UHLENHUTH: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 2. R. BIELING: Produktion der Antikörper. E. F. PICK u. R. SILBERSTEIN: Biochemie der Antigene und Antikörper. I. E. WALBUM: Toxine und Antitoxine. Bd. 5. A. H. GINS: Diphtherie. E. WERNICKE u. H. SCHMIDT: Immunität, Serumtherapie und Schutzimpfung gegen Diphtherie.
- KRAUS, R. u. C. LEVADITI: Handbuch der Immunitätsforschung, 2. Aufl. BEHRING: Geschichte der Toxine und Antitoxine, 1914.
- LANDOUZY, L.: Les sérotherapies. Paris 1898.
- LEHMANN, K. B. u. R. O. NEUMANN: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. München 1896.
- LEINER, C. u. S. BASCH: Diphtherie und Anginen. Wien u. Berlin: Julius Springer 1928.
- LEREBoullet, P. et G. BOULANGER-PILET: Manual clinique et thérapeutique de la diphthérie. Paris: Baillié & Fils 1928.
- MARFAN: Leçons cliniques sur la diphthérie. Paris: Masson & Co. 1905.
- MOHR-STÄHELIN: Handbuch der inneren Medizin, 1. Aufl., 1911. W. KRUSE: Diphtherie.
- NUTTAL, G. H. F. and G. S. GRAHAM-SMITH: The bacteriology of diphtheria. Cambridge 1913.
- PARK, H. W., A. W. WILLIAMS and C. KRUMWIEDE: Pathogenic microorganisms.
- PAULI, FR.: Der Croup. Würzburg 1865.
- PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, 1. Aufl., 1910. TRUMPP: Diphtherie.
- Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl., 1930. Bd. 2: SCHICK: Diphtherie. BESSAU: Die Serumkrankheit. Bd. 9: DRACHTER u. GOSSMANN: Chirurgie des Kindesalters.
- PIRQUET, Frh. CL. v. u. B. SCHICK: Die Serumkrankheit. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1905.
- RILLIET et BARTHEZ: Traité de Maladies des Enfants. Paris 1843.
- ROGER, WIDAL-TESSIER: Nouveau Traité de Médecine, Tome 2. AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ et P. L. MARIE: Diphthérie.
- SEITZ: Diphtherie und Croup. Berlin 1877.
- SZONTAGH, F. v.: Über Disposition. Berlin: S. Karger 1918.
- VARIOT: La diphthérie et la sérothérapie. Paris: Maloine 1898.
- WOLFF-EISNER: Handbuch der Serumtherapie. Die Serumtherapie der Diphtherie von ECKERT. München 1910.
- Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie. München: J. F. Lehmann 1926. Diphtherie von H. KLEINSCHMIDT; Erg.-Bd. 1931.

B. Zeitschriften.

- ABEL, A.: Beitrag zur Frage von der Lebensdauer der Diphtheriebacillen. Zbl. Bakter. 14, 756 (1893).
- R.: Über die Schutzkraft des Blutserums von Diphtheriekonvaleszenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen. Dtsch. med. Wschr. 20, 899, 936 (1894).

- ALBRECHT: Zur Behandlung der Diphtherie mit unspezifischem Serum. *Ther. Gegenw.* **1919**, 404.
- ALLISON, V. D. and T. H. AYLING: An improved medium for the isolation of *Corynebacterium diphtheriae*: trypticised serum tellurite cooper sulphate agar. *J. of Path.* **32**, 299—308 (1929).
- ALMQUIST u. KORAEN: Studien über Biologie und Wuchsform der Diphtherie. *Z. Hyg.* **85**, 347 (1918).
- AMBERG, S.: The presence of diphtheria bacilli in the nasal cavity of newborn. *Minnesota Med.* **9**, 341, 342 (1926).
- ANDERSON, J. F. and G. F. LEONARD: Effect of freezing on diphtheria toxin-antitoxin mixtures as regards toxicity. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1679 (1924).
- ARISTOWSKI, W. M. u. E. M. LEPSKI: Zur Cutanprobe mittels Diphtherietoxin. *Klin. Wschr.* **3**, 2127 (1924).
- ARMAND-DELILLE, P. F. et P. L. MARIE: Étude de l'immunité diphthérique par l'intradermo reaction à la toxine diphthérique (technique de SCHICK, PARK et ZINGHER). Ses applications à la prophylaxie scolaire de la diphthérie. *Bull. Acad. Méd. Paris* **83**, 530 bis 532 (1920).
- — La réaction de SCHICK. Sa technique et ses applications à la prophylaxie de la diphthérie. *Presse méd.* **29**, 43 (1921).
- ARMSTRONG, D. B. and W. F. WELKER: Current immunization practice in diphtheria, scarlet fever and measles. *Amer. J. publ. Health* **1926**, 1099.
- ASCOLI, ALBERTO: Anallergische Sera. *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, Nr 26.
- AVIRAGNET-LUTEMBACHER: *Arch. Mal. Cœur* **1920**, 13.
- BAAR u. BENEDICT: Percutane Immunisierung mit der LÖWENSTEINSchen Diphtherieschutzsalbe. *Klin. Wschr.* **9**, Nr 51 (1930).
- H. u. A. GRABENHOFER: Über percutane Immunisierung gegen Diphtherie nach LÖWENSTEIN. *Z. Kinderheilk.* **48**, H. 2/3 (1929).
- BABES, V.: Les spores des bacilles de la diphthérie humaine. *Bull. Soc. Anat. Paris* **61**, 72; *Progrès méd.*, II. s. **3**, 154 (1886).
- BACCICHETTI: Contributo alla conoscenza della applicabilita della reazione di SCHICK in pratica pediatrica. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **14**, 372 (1923).
- BÄCHER, ST.: Die experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung mittels Toxoiden. *Z. Immun.forschg* **54**, 21 (1927).
- R. KRAUS u. E. LÖWENSTEIN: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **42**, 350 (1925).
- — — Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie mittels Toxoide. 2. Mitt. *Z. Immun.forschg* **45**, 86 (1925).
- BAERTHLEIN, K.: Über bakterielle Variabilität, insbesondere sog. Bakterienmutationen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **81**, 369 (1918).
- BALLIN, L.: *Jb. Kinderheilk.* **58** (1903).
- BANDI, J. u. E. GAGNONI: Die Vaccination gegen Diphtherie. *Zbl. Bakter. Orig.* **41**, 386, 487 (1906).
- BANZHAF, E. J.: The preparation of 0,1 L₊ toxin-antitoxin mixture. *J. of Immun.* **9**, 459 (1924).
- and G. K. GREENWALD: Preparation of mixture of diphtheria toxin-antitoxin. *Arch. of Pediatr.* **38**, 365 (1921).
- BARABÁS, Z. v.: Über sensible Störungen bei postdiphtheritischen Lähmungen. *Jb. Kinderheilk.* **82** (1915).
- BARANSKI, R. et H. BROKMAN: Sur l'immunité dans la diphthérie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 1470 (1924).
- — Étude sur la pseudoreaction diphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95** (1926).
- BARROSA, H.: Sur l'anatoxi-reaction de ZOELLER. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1161, 1162 (1928).
- BARYKIN, V., O. BARYKINA, S. ROZANOFF u. S. MINERWIN: Versuch einer spezifischen Vaccinetherapie des Diphtheriebacillenträgertums bei Rekonvaleszenten. *Gig. i Epidem. (russ.)* **1929**, Nr 3/4.
- BASCH, F.: Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, 449.

- BASCHEININ, V. A., O. G. BIRGER, A. L. BRAJLOWSKAJA u. R. M. TRACHTENBERG: Die epidemiologische Bedeutung der intracutanen Methode der Virulenzprüfung von Diphtheriebacillen. *Z. Hyg.* **109**, 286—294 (1929).
- BAUER, J.: Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **66**, 414 (1920).
- E. L. and H. B. WILMER: Toxin-antitoxin hypersensitivity to its protein content. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 942 (1926).
- BAY-SCHMITH: Versuche über die SCHICKSCHE Reaktion bei Eskimos in Grönland. *Klin. Wschr.* **1929**, 974—976.
- BAYER, W.: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **110**, 273 (1925).
- BEATTIE, M. and E. HERRON: Determining carriers of *B. diphtheriae*. *Amer. J. publ. Health* **16**, 710—716 (1926).
- BECKER: Über die Wirkung des Diphtherieantitoxins *in vitro* und *in vivo*. *Z. Immun.forschg* **52**, 402 (1927).
- Über Meerschweinchenversuche zur Einverleibung aktiver und passiver Diphtherieimmstoffe Hautreibungen zu benutzen. *Z. Immun.forschg* **62**, 164 (1929).
- Über Meerschweinchenversuche, durch Chemikalien die Resorption von rectal appliziertem Diphtherieserum zu erhöhen. *Z. Immun.forschg* **64** (1929).
- Über ein neuartiges Diphtherie-Scharlachserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 2.
- BEHRING, E. v.: Über ein neues Diphtherieschutzmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **39**, 873 (1913).
- Indikationen und Kontraindikationen für das neue Diphtherieschutzmittel Toxin-Antitoxin. *Z. Kinderheilk.* **1914**, 298.
- Aufgaben und Leistungen meines neuen Diphtherieschutzmittels. *Berl. klin. Wschr.* **51**, 917 (1914).
- Das neue Diphtherieschutzmittel Toxin-Antitoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1914**, 1139.
- Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. *Z. Hyg.* **12** (1892).
- Zur Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1893**, Nr 19.
- Die Blutserumtherapie zur Diphtheriebehandlung des Menschen. *Berl. klin. Wschr.* **1894**, Nr 31.
- Leistungen und Ziele der Serumtherapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1895**, Nr 21.
- BOER u. KOSSEL: Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1893**, Nr 19.
- u. KITASATO: Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. *Dtsch. med. Wschr.* **1890**, Nr 49.
- u. WERNICKE: Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. *Z. Hyg.* **12** (1892).
- BELFANTI: Über antitoxisches und antimikrobisches (bivalentes) Diphtherieserum. *Zbl. Bakter. Orig.* **47**, 248 (1908).
- BELL, A. S. G.: The serological differentiation of some strains of *Bacillus diphtheriae*. *J. Army med. Corps* **38**, 48 (1922).
- BENDERSKAJA, A. u. J. PODROBITZ: Zur Frage über die Schutzimpfung von Kindern seitens der Nasen- und Naso-Pharynxschleimhaut gegen Diphtherie mit Ramon-Anatoxin. *Vrač. Delo (russ.)* **1929**, Nr 21.
- BERGHAUS, W.: Über die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieheilserums zu seinem Heilwerte. *Zbl. Bakter.* **48** (1909).
- BERLIN, H.: Über intravenöse und intramuskuläre Anwendung hoher Serumdosierungen bei der Behandlung der Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, 210.
- BERNHARDT: Über die Variabilität pathogener Bakterien. *Z. Hyg.* **79**, 179 (1915).
- H.: Häufung von Serumkrankheit bei Kindern, die mit T. A. F. (BEHRING) gespritzt waren. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 834.
- BERNICE, E. and A. G. MITCHELL: The effect of diseases other than diphtheria on the Schick test. *Amer. J. Dis. Childr.* **40** (1930).
- BERTHELOT, A. et G. RAMON: Sur les agents de transformation des toxines en anatoxines. *C. r. Acad. Sci. Paris* **180**, 340 (1925).
- BESSAU, G.: Kritische Bemerkungen zu dem Aufsatz von A. SCHLOSSMANN: „Über die Vermeidung operativer Eingriffe bei der Behandlung des Croupus“. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 36.

- BESSAU, G. u. PAETSCH: Über die negative Phase. *Zbl. Bakter. I Orig.* **63**, H. 1, 67 (1912).
 — u. J. SCHWENKE: Über die lokale Diphtheriebouillon-Reaktion beim Menschen. *Mshr. Kinderheilk.* **13**, 397 (1916).
- BESSEMANS, A. et FR. DE POTTER: Valeur comparée des épreuves de Schick, de Kellogg et de fixation du complément pour l'immunité antidiphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1231—1233 (1928).
- BEYER, K.: Antitoxinuntersuchungen bei Diphtheriekranken, die mit Heilserum behandelt wurden. *Dtsch. med. Wschr.* **1912**, Nr 50.
- BÉZY, I.: Diphtheria increasing in severity. *Monthly Rew. Hungar. med. Men.* **1928**, 77.
- BIBERSTEIN, H.: Hautdiphtherie. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 26.
- BIE, V.: Beiträge zur bakteriologischen Diphtheriediagnostik. *Dtsch. Ärzteztg* **1904**, 385—390.
 — L'influence des doses massives de serum antidiphtherique sur la mortalité dans la diphtherie pharyngée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 1189 (1921).
 — Die Behandlung der Diphtherie mit großen Serumdosens. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 14.
 — and C. SCHWENSEN: The effect of Digitalis in two cases of arrythmia in Diphtheria. *J. inf. Dis.* **30** (1922).
- BIEBER, W.: Untersuchungen über die Schutzwirkung des BEHRINGSchen Diphtheriemittels. *TA. in der Praxis. Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 1184.
 — Über Diphtherieschutzimpfung. *Med. Klin.* **1924**, 51.
- BIELING, R. u. H. GOTTSCHALK: Die Verteilung der Toxine im Körper. *Z. Hyg.* **99** (1924).
 — — Bindung, Ausscheidung und Vernichtung von Toxinen im Körper. *Z. Hyg.* **99** (1924).
- BIRK, N.: Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. *Med. Klin.* **1919**, 891.
- BISCHOFF, H.: Zur Frage der peroralen Diphtherieimmunisierung. *Mshr. Kinderheilk.* **39**, 305 (1928).
- BITTER, GUNDEL u. GARCIA SANCHO: Über Lebensäußerungen von Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **97**, 132 (1926).
- BLAUNER, S. A.: Diphtheria among immunized children. *Amer. J. Dis. Childr.* **21**, 472 (1921).
- BLUM, J.: Active immunization against diphtheria in a large childcaring institution. *Amer. J. Dis. Childr.* **20**, 22 (1920).
- BLUMENAU: Über die aktive antidiphtherische Immunisation der Kinder nach dem Prinzip von S. K. DZIERZGOWSKY. *Jb. Kinderheilk.* **74**, 141 (1911).
 — R. W.: Zur Frage der phlegmonösen Diphtherie und deren Behandlung. *Arch. Kinderheilk.* **55** (1911).
- BOCCHINI, A.: Tentaviti d'immunizzazione antidifterica con l'anatoxine somministrata par via nasale. *Pediatria* **36**, 883 (1928).
- BODE, P.: Diphtheria glandis penis. *Arch. Kinderheilk.* **70** (1922).
- BOECKEL, L. VAN: Rapport sur les renseignements et les resultats acquis en Belgique concernant les diverses methodes d'immunisation active contre la diphthérie. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 1098 (1928).
- BÖHME, W.: Diphtherieschutz durch Immunisierung mit lebender Diphtherielymphpe. *Z. Immun.forschg* **46**, 1 (1926).
 — u. G. RIEBOLD: Ein Weg aktiver Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 232.
- BOHDANOWICZ, Z. u. A. LAWRYNOWICZ: Die Diphtheriebacillenträger und ihre qualitative Untersuchung (poln.). *Polska Gaz. lek.* **6**, 453—456 (1927). *Ref. Zbl. Hyg.* **16**, 392.
- BODHANOWICZÓWNA, Z. et A. LAWRYNOWICZ: O stalosci i zmienności cech laseczki bloniczej. Avec un résumé en français: De la constance et de la variabilité des propriétés des bacilles diphthériques. *Med. doświadcz. i społ. (poln.)* **9**, 52—77 (1928).
- BÓKAY, J. v.: Die Heilserumbehandlung gegen Diphtherie in dem Budapester „Stefanie“-Kinderspitale. *Jb. Kinderheilk.* **44** (1897).
 — Sténoses et atresies cicatricielles du larynx à la suite du tubage. *Arch. Méd. Enf.* **4**, 193 bis 221 (1901).
 — Beiträge zur Lokalbehandlung der im Gefolge der Intubation entstandenen Geschwüre des Kehlkopfes. *Dtsch. med. Wschr.* **27**, 817—819 (1901).
 — Beiträge zur Kenntnis der Serumkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, Nr 1.

- BÓKAY, J. v.: Noch einmal zur Frage der sekundären Tracheotomie bei intubierten Croupkranken und neuere Beiträge zur Kenntnis der sog. prolongierten Intubation. *Jb. Kinderheilk.* **93**, H. 4 (1920).
- Über den Zeitpunkt der Vornahme operativer Eingriffe bei Croup und meine Resultate mit der Intubation bei Kindern unter zwei Jahren. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 7.
- Unsere Kenntnisse über den Croup von FR. HOME (1785) bis zum Ausschreiben der internationalen Napoleonischen Preisfrage (1807—1809) und die Ergebnisse der letzteren. *Sudhoffs Arch.* **24**, H. 1 (1931).
- Z. v.: Über phlegmonös-ulceröse Laryngitis im Anschlusse an Influenza. *Jb. Kinderheilk.* **90** (1913).
- Arthusphänomen bei einem schwächlichen Kinde. *Orv. Hetil. (ung.)* **1923**. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **18** (1923).
- BONSFIELD, G.: Infective swabbing in diphtheria epidemics. *Lancet* **1930 II**, 633.
- BORMANN, F. v.: Erfahrungen mit dem Symbioseserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 27.
- Die „septische“ Diphtherie und die Anwendung des Symbioseserums bei ihr. *Arch. Kinderheilk.* **94** (1931).
- BRAUN: Die Bedeutung und Durchführbarkeit von Prophylaxe und Frühbehandlung der Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1913**, 256.
- Weiterer Beitrag zur Frage der Diphtherieprophylaxe. *Dtsch. med. Wschr.* **1914**, 1166.
- H., K. HOFMEIER u. F. MÜNDEL: Zur Ernährungsphysiologie der Diphtheriebacillen. II. Die Nahrungsbedürfnisse der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden in qualitativer Hinsicht. *Zbl. Bakter. I Orig.* **113**, 530—534 (1929).
- BRIEGER, L. u. BOER: Über Antitoxine und Toxine. *Z. Hyg.* **1896**, 21.
- u. C. FRAENKEL: Untersuchungen über Bakteriengifte. *Berl. klin. Wschr.* **1890**, 241, 268.
- BROKMAN, H. et H. SPARROW: Recherches experimentales sur l'immunité antidiphthérique. *Travaux scientifiques de la clinique infantile de Varsovie, 1921—1929. Varsovie 1930.*
- BRÜCKNER: Die Behandlung der Diphtherie nach BINGEL. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 608.
- BRUGI, A.: Sul valore dei terreni Pergola per l'accertamento diagnostico della difterite. *Giorn. Batter.* **3**, 38—47. *Ref. Zbl. Hyg.* **17**, 589 (1928).
- BRUGSCH, T. u. W. GRUNKE: Die Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum. *Med. Klin.* **1930 I**, 497.
- BÜRGERS: Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Dtsch. Ges. Kinderheilk. Dresden 1931.*
- J.: Experimentelle Untersuchungen über den Mischinfekt. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 36.
- Experimentelle Untersuchungen über Mischinfektion. *Klin. Wschr.* **9**, Nr 38 (1930).
- BÜSING, E.: Beiträge zur Kenntnis der Diphtherie als Volksseuche. *Z. Hyg.* **57**, 248 (1907).
- BULL, C. G. and CLARA M., MCKEE: The biological relationships of organismus as shown by the complement-fixation reaction. 1. *Bacillus diphtheriae* versus, *Bacillus Hofmanni*. *Amer. J. Hyg.* **4**, 101 (1924).
- BUNDESEN, H. N.: Schick reaction, with a report of 800 tests. *J. amer. med. Assoc.* **64**, 1203 (1915).
- BUNKER, J. W. M.: Studies of the diphtheria-bac. in culture. *J. Bacter.* **4**, 379 (1919).
- BUNNEY, W. E. and B. WHITE: The puffed diluent for Schick toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 801—804 (1929).
- BURGHARD, E.: Die „abwartende“ Behandlung diphtherischer Larynxstenosen. *Mshr. Kinderheilk.* **31**, 627 (1926).
- BUSSON, B.: Zur Frage der Beurteilung von Impfungsunfällen nach Behandlung mit Diphtherietoxin-Antitoxingemischen. *Wien. klin. Wschr.* **1926**, 1177.
- Zur Frage der Widerstandsfähigkeit des neutralen Diphtheriegemisches Toxin-Antitoxin. *Zbl. Bakter.* **105**, 183 (1928).
- u. E. LÖWENSTEIN: Experimentelle Studien über Immunisierung mit Diphtherietoxin-Antitoxingemischen. *Z. exper. Path. u. Ther.* **17**, 289 (1915).
- — Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. *Z. exper. Med.* **11**, 337 (1920).
- — Über Immunisierung mit Diphtherietoxingemischen, IV. *Zbl. Bakter. Orig.* **86**, 572 (1921).
- CARTNEY, J. E. Mc: Diphtheria carriers. *Brit. med. J.* **1**, 180 (1928).
- The carrier problem. *Brit. med. J.* **1**, 445, 446 (1928).

- CARTNEY, J. E. MC and W. C. HARVEY: Some observations on diphtheria carriers. Proc. roy. Soc. Med. **21**, Nr 5, sect. epidemiol. a. state med., 27—40 (1928).
 — Proc. roy. Soc. Med. **21**, 845 (1928).
- CHALIER, J., BROCHIER, CHAIX et GRANDMAISON: Contribution a l'étude du rôle des reins et des surrenales dans la malignité diphthérique. J. Méd. Lyon **1927**.
- CHURA, A. I.: Die Diphtherie in Bratislava seit Beginn des 19. Jahrhunderts. (Epidemiologische Studie.) Jb. Kinderheilk. **130**, H. 1/2 (1930).
- CLAUBERG, K. W.: Über einen Elektivnährboden für Diphtheriebacillen, der eine mikroskopische Plattendiagnostik ermöglicht. Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 539 (1929).
- COBBETT, L.: Diphtherie beim Pferde. Zbl. Bakter. I **28**, 631 (1900).
 — Observations on the recurrence of diphtheria in Cambridge in the spring of 1901. J. of Hyg. **1**, 485 (1901).
 — The result of 950 bacteriological examinations for diphtheria bacilli during an outbreak of diphtheria at Cambridge and Chesterton. J. of Hyg. **1**, 235 (1901).
 — A note on Neissers test for diphtheria bacilli. Lancet **1901 II**, 1403.
 — The progress and prevention of Diphtheria. J. roy. Sanit. Inst. **25**, 405 (1904).
- COHEN, S.: Infantile laryngeal Diphtheria. Its Diagnosis. Arch. of Pediatr. **5**, 45 (1928).
- COHN, M.: Erfahrungen über Serumbehandlung der Diphtherie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13** (1904).
- COLES, A. C.: A modification of Neissers diagnostic stain for the diphtheria bacillus. Brit. med. J. **1899 I**, 1213.
- COMBY: Trois nouveaux cas de paralysie diphtherique guéris par le serum de Roux. Arch. Méd. Enf. **1906**.
 — J.: Les paralysies diphthériques. Progrès méd. **1923**, No 51.
- CONNERTH, O.: Zur operativen Behandlung des Diphtherieeroups im ersten und zweiten Lebensjahre. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 5.
- CONRADI, H. u. P. TROCH: Ein Verfahren zum Nachweis der Diphtheriebacillen. Münch. med. Wschr. **1912**, 1652.
- COPEMAN, S. U., R. A. O. BRIEN, A. T. EAGLETON, A. T. GLENNY: Experiences with Schick-test and active immunization against diphtheria. Brit. J. exper. Path. **3**, 42 (1922).
- COURTOIS, A.: Le traitement de nourissons porteurs des germes diphtheriques par le novarsénobenzol et la gonacrine. Presse méd. **1930**, 1578.
- COWIE, D. M.: Observations on the intradermal and repeated intradermal injections of diphtheria toxin with reference to the Schick test. Amer. J. Dis. Childr. **12**, 266 (1916).
- CROMWELL, M. F.: Morphological and physiological variations in the descendants of a single diphtheria bacillus. J. Bacter. **11**, 65 (1926).
- CROOKS, T. T.: Schick-tests and toxin-antitoxin immunization with special reference to young adults. J. amer. med. Assoc. **1925 I**, 196.
- CRUICKSHANK, R.: The Schick test and immunity to diphtheria. Lancet **1928 I**, 76.
- CULLOCH, MC: Studies on the effect of diphtheria on the heart. Amer. J. Dis. Childr. **1920 II**, 89.
 — On the administration of Digitalis to Children. Ref. Zbl. Kinderheilk. **11** (1920).
- CZERNY, A.: Die Serumbehandlung der Diphtherie. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 48.
 — Über die cutane Diphtherietoxin-Reaktion. Med. Klin. **1922**, 587.
- DEGKWITZ, R.: Diphtherieschutzimpfung. Münch. med. Wschr. **1924**, 22.
 — Organisation der Diphtherieschutzimpfung in München. Klin. Wschr. **1925**, 124.
 — Prophylaxie oder Therapie? Zur Frage der aktiven Schutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 171.
 — Untersuchungen über die Ubiquität der Diphtheriebacillen und die Einwirkung der sozialen Lage auf die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie in Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 443.
- DEHIO: Über die klinische Bedeutung der akut entzündlichen subchordalen Schwellung und die Entstehung des bellenden Hustens in der Laryngitis der Kinder. Jb. Kinderheilk. **20** (1883).
- DEIST, H.: Bacillenträger bei Diphtherie. Beitr. Klin. Inf.krkh. **2**, 519 (1914).
- DELBRÜCK, v.: Über die Vorzüge der kombinierten Serumbehandlung bei Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 44.
- DENKE: Schutzimpfung gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1655.

- DERNBY, K. G. u. L. E. WALBUM: Studien über die Bildung des Diphtherietoxins. *Biochem. Z.* **138**, 505 (1923).
- DETERING, C.: Zur Klinik und Differentialdiagnostik des echten diphtherischen und des Pseudocroup bei Masern. *Mschr. Kinderheilk.* **33** (1926).
- DEUSSING, R.: Zur Kenntnis der Mischinfektion bei Diphtherie. *Z. Hyg.* **90** (1919).
- DICK, G. F. and G. H. DICK: Immunization against diphtheria. Comparative value of toxoid and toxin-antitoxin mixtures. *J. amer. med. Assoc.* **1929**, 1901.
- DIETRICH, A.: Bemerkungen zu der Arbeit von SUSSUKI: Über die Pathogenese der diphtherischen Membranen. *Beitr. path. Anat.* **30** (1901).
- u. E. KAUFMANN: Die Nebennieren unter Einwirkung von Diphtherietoxin und Antitoxin. *Z. exper. Med.* **14** (1921).
- DOLD, H.: Der gegenwärtige Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach v. BEHRING. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 11.
- Über Diphtherie, septische Diphtherie und septische (toxische) Angina plus Diphtheriebacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 42.
- Diphtherieprophylaxe in geschlossenen Anstalten. *Med. Klin.* **1930**, 277.
- u. W. WEYRAUCH: Ein Beitrag zu den Versuchen einer peroralen Immunisierung gegen Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **51**, 458 (1927).
- DOUGLAS, S. R.: A new medium for the isolation of *B. diphtheriae*. *Brit. J. exper. Path.* **3**, 263 (1922).
- DOULL, J. A.: Carriers of virulent diphtheria bacilli in Baltimore. *Amer. J. Hyg.* **2**, 455, 456 (1922).
- Factors influencing selective distribution in Diphtheria. *J. of prevent. Med.* **4** (1930).
- and T. FALES: Carriers of diphtheria bacilli among the school population of Baltimore. *Amer. J. Hyg.* **3**, 604—629 (1923).
- W. K. STOKES and G. F. MCGINNES: The incidence of clinical diphtheria among family contacts subsequent to the discovery of carriers. *J. prevent. Med.* **2**, 191—204 (1928).
- DOWSON, W.: Diphtheria in older and newer Bristol. *Trans. Epid. Soc. Lond.* **15**, 17 (1895/96).
- DUDLEY, S. F.: The relation of natural diphtheria antitoxin in the blood of man to previous infection with diphtheria bacilli. *Brit. J. exper. Path.* **3**, 204 (1922).
- The Schick test, diphtheria and scarlet fever. *Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser.* Nr 75. London 1923.
- DUMAS, R., LOISEAU et LACOMME: La vaccination antidiphthérique du nourisson. *Presse méd.* **1925**, 966.
- DUNKEL, W.: Die Diphtherie vom chirurgischen Standpunkt. *Erg. Chir.* **16** (1923).
- DURAND, P.: Les types des bacilles diphthériques déterminés par épreuves d'agglutination et d'adsorption des agglutinins. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 613 (1920).
- Classification des bacilles diphthériques par l'agglutination. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 1011 (1918).
- DZIERZGOWSKY, S. K.: Über die aktive Immunisierung des Menschen gegen Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **1910**, 602.
- EAGLETON, A. J. and E. M. BAXTER: The virulence of diphtheria-like organism. *Brit. med. J.* **1922 I**, 139.
- — The serological classification of bacillus diphtheriae. *J. of Hyg.* **22**, 107 (1923).
- EBERHARD, H. A.: Beiträge zur aktiven Diphtherieimmunisierung. *Z. Hyg.* **105**, 614 (1926).
- Ergebnisse der aktiven Diphtherieimmunisierung mit T.A.F. nach H. SCHMIDT. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 3.
- Diphtherieimmunisierung mit Diphcutan. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 18.
- EBERSON, F.: A bacteriologic study of the diphtheroid organisms with special reference to Hodgkins disease. *J. inf. Dis.* **23**, 1 (1918).
- ECKSTEIN, A.: Herzmuskeltonus und postdiphtherische Herzlähmung. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 4.
- EHRLICH, P.: Die staatliche Kontrolle des Diphtherieserums. *Berl. klin. Wschr.* **1896**.
- EIGENBRODT: Über den Einfluß der Familiendisposition auf die Verbreitung der Diphtherie. *Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl.* **25**, 517 (1893).
- ELKELES, A. u. F. HEIMANN: Über Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei Diphtherie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **155** (1927).

- ELKELES, A. u. F. HEIMANN: Über Störungen der Blutzuckerregulation bei akuten Infektionskrankheiten. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 18.
- ENGERING, P.: Zur bakteriologischen Differenzierung der Diphtheriebacillen von den diphtherieähnlichen Stäbchen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **89**, 120 (1922).
- ERNST, P.: Über den Bacillus xerosis und seine Sporenbildung. *Z. Hyg.* **4**, 25 (1888).
- ESCHERICH, TH.: Diphtherie. *Berl. klin. Wschr.* **1901**, 33.
- EYRE, J. (W. H.): The Bacillus diphtheriae in milk. *Brit. med. J.* **2**, 586 (1899).
- FAHR, TH.: Pathologie der Diphtherie. *Erg. Path.* **11** (1907).
- Beiträge zur Diphtheriefrage. *Virchows Arch.* **221** (1916).
- FALKENHEIM, C.: Dosierungsfragen bei der Diphtherie-Serumtherapie. *Fortschr. Ther.* **1931**, Nr 5.
- FEDINSKY, J.: Ein Beitrag zur Frage der Antitoxindosen bei Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **74**.
- FEER, E.: Zur Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 13.
- FEIERABEND, B. u. O. SCHUBERT: Experimentelle Untersuchungen mit Stämmen von maligner Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **62** (1929).
- FERRI, W.: Contributo alla rinovaccinazione antidifterica. *Policlinico, sez. med.*, **1929**, 592.
- FINKELSTEIN, L. O., R. A. WILFAND u. E. N. CHOCHOL: Reaktion von Schick- und Kuhpockenimpfung. *Z. Kinderheilk.* **45**, 258 (1928).
- FISCHL, R. u. v. WUNSCHHEIM: Über Schutzkörper im Blute des Neugeborenen; das Verhalten des Blutserums des Neugeborenen gegen Diphtheriebacillen und Diphtheriegift, nebst kritischen Bemerkungen zur humoralen Immunitätstheorie. *Z. Heilk.* **16**, 429 (1895).
- FITZ-GÉRALD, J. G.: L'anatoxine diphthérique dans la prévention de la diphthérie au Canada. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 1089 (1928).
- FLEMMING and KENEDY: *Heart* **2**, 2.
- FORBES, J. G.: The prevention of diphtheria. *Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser.* **115**, 84. London 1927.
- FOURNIER: Sterilisation des porteurs des germes diphtheriques par les rayons ultraviolets. *Presse méd.* **1931**, 511.
- FRANKL, G., H. HERZIG u. E. NOBEL: Über die Immunisierung gegen Diphtherie mit dem RAMONschen Anatoxin. *Wien. med. Wschr.* **1928**, 1155.
- FREUND, P.: Die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum bei aktiver und passiver Immunität. II. *Z. exper. Med.* **42** (1924).
- FREY, W. v. u. F. THOENES: Die Diphtherieerkrankungen in Köln 1925—1930. Ein Beitrag zur Pathomorphose der Diphtherie. *M Schr. Kinderheilk.* **49** (1931).
- FRIEDBERGER, E.: Zur Deutung der negativen SCHICKschen Reaktion insbesondere bei Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 4.
- Die theoretischen Grundlagen und Erfolge der Diphtherieschutzimpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, Nr 9/10.
- u. G. BOCK: Der Gehalt des Blutserums an normalen Antikörpern beim Menschen in seinem Zusammenhang mit dem Lebensalter. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Deutung des Schick-Test, Dick-Test usw. *Klin. Wschr.* **1929**, 1858.
- FRIEDEMANN, U.: Herzmuskeltonus und postdiphtherische Herzlähmung. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 41.
- Der gegenwärtige Stand der Serumtherapie. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 21.
- Zur Serumtherapie der Diphtherie. *Med. Klin.* **1922**, 19.
- Das Diphtherieproblem. *Klin. Wschr.* **1928**, 433—438, 481—485.
- Die Bedeutung der latenten Infektionen für die Epidemiologie (Theoretische Infekkettenlehre). *Zbl. Bakter.* **110**, Beih. (1929).
- Diphtherie, Serumtherapie und Schutzimpfung. *M Schr. Kinderheilk.* **44**, H. 1—6 (1929, Aug.).
- u. W. ELKELES: Über cerebrale Immunisierung. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 41.
- — Experimentelle Untersuchungen zur Serumbehandlung der postdiphtherischen Lähmung. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, Nr 41.
- FRONTALI, G.: Il riflesso oculo-cardiaco nelle paralisi difteriche. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **16** (1924).
- FÜRST, K.: Zur Frage der oralen Diphtherieimmunisierung. *Klin. Wschr.* **1926**, 2021.

- FÜRST, K. u. M. KLOTZ: Über perorale Immunisierung. *Klin. Wschr.* **1928**, 118.
- GAFFKY, H. u. O. HEUBNER: Über die Gefahren der Serumkrankheit bei der Schutzimpfung mit Diphtherieserum. *Veröff. Med. Verw.* **2**, H. 8 (1895).
- GATEWOOD, W. E. and C. W. BALDRIDGE: Tissue hypersensitiveness following the administration of toxin-antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1068 (1927).
- GEBERT, F.: Ergebnisse der aktiven Diphtherieimmunisierung mit T.A.F. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1798.
- GEDDIE, K. B.: Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on diphtheria immunity. *Amer. J. Dis. Childr.* **40** (1930).
- GEISSMAR, K.: Zur Beurteilung der SCHICKSchen Intracutanreaktion auf Diphtherietoxin. *Arch. Kinderheilk.* **72** (1923).
- GENERSICH, G.: Bakteriologische Untersuchungen über die sog. septische Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **39**, 233.
- GINS, H. A.: Zur Färbung der Diphtheriebacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **39**, 52 (1913).
- u. J. FORTNER: Beiträge zur Morphologie und Biologie der Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 243 (1926).
- u. Z. JERMOLJEW: Beiträge zur Morphologie und Biologie der Diphtheriebacillen. *2. Mitt. Z. Hyg.* **109**, 26 (1929).
- GIROU, J.: Injections intra-trachéales de sérum antidiphthérique chez trois enfants trachéotomisés d'urgence pour croup. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **16** (1924).
- GISMONDI, A.: Intorno alla difterite maligna. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25** (1931).
- GLADYS, W.: The Schick reaction: a clinical test for the determination of susceptibility to diphtheria. *Brit. med. J.* **1**, 928 (1921).
- GLASER, H.: Diphtherieähnliche Rachenerkrankungen im Kindesalter. *Mtschr. Kinderheilk.* **47** (1930).
- GLATARD: Le diphtherie nasale. *Thèse de Paris* **1902**.
- GLENNY, A. T.: The principles of immunity applied to protective inoculation against diphtheria. *J. of Hyg.* **24**, Nr 3/4 (1925).
- The relation between dosage and death-time. *J. of Path.* **28** (1925).
- Insoluble precipitates in diphtheria and tetanus immunisation. *Brit. med. J.* **1930**.
- and K. ALLEN: The action of diphtheria toxin on mice. Active immunity to diphtheria in the absence of detectable antitoxin. The Schick dose of diphtheria toxin as a secondary stimulus. *J. of Hyg.* **21** (1922).
- — The Schick dose of diphtheria toxin as a secondary stimulus. *J. of Hyg.* **21**, Nr 1 (1922).
- — Laboratory control of the Schick test and active immunization. *Lancet* **199**, Nr 1, 227 (1922).
- — and R. A. O'BRIEN: The Schick reaction and diphtheria prophylactic immunisation with toxin-antitoxin mixture. *Lancet* **1921 I**, 1236.
- — and B. E. HOPKINS: Testing the antigenic value of diphtherie toxin-antitoxin mixtures. *Brit. J. exper. Path.* **4**, Nr 1 (1923).
- — and M. BARR: Alum. toxoid precipitates as antigens. *J. of Path.* **34**, 1, 118, 119 (1931).
- — The precipitation of diphtheria toxoid by potash alum. *J. of Path.* **34**, 2, 131—138 (1931).
- G. A. H. BUTTLE and M. F. STEVENS: Rate of disappearance of diphtheria toxoid injected into rabbits and guinea pigs: toxoid precipitated with alum. *J. of Path.* **34**, 2, 267—275 (1931).
- — and B. E. HOPKINS: Diphtheroid toxoid as an immunising agent. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 283 (1923).
- — and C. G. POPE: Further notes on modification of diphtheria toxin by formaldehyd. *J. of Path.* **27**, 261 (1924).
- — and H. WADDINGTON: The effect of serum-sensitiveness and precipitin formation upon the efficacy of diphtheria toxoid and toxin-antitoxin mixtures in promoting antitoxin production. *J. of Path.* **28** (1925).
- — and C. G. POPE: The antigenic effect of intravenous diphtheria toxin. *J. of Path.* **28**, (1925).
- — Diphtheria toxoid-antitoxin floccules. *J. of Path.* **30** (1927).
- — and H. WADDINGTON: The stability of Schick toxin. *J. of Path.* **31**, 133, 134 (1928).

- GLENNY, A. T. and H. J. SÜDMERSEN: Notes on the production of immunity to diphtheria toxin. *J. of Hyg.* **20**, Nr 2 (1921).
- and U. WALLACE: The titration of diphtheria toxin by the flocculation method. *J. of Path.* **28** (1925).
- GLESINGER-REISCHER, G.: Über die Reststickstoffwerte bei Diphtherie und die Beeinflussung derselben durch Diphtherieheilserum. *Wien. klin. Wschr.* **1923**.
- GLÜCKSMANN, S. J.: Über die bakteriologische Diagnose der Diphtherie. *Z. Hyg.* **26**, 417 bis 453 (1901).
- GLUSMANN, M.: Experimentelle Bestätigung der Unwirksamkeit normalen Serums auf die Diphtherieintoxikation. *Z. Hyg.* **103**, 526 (1924).
- Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. *Z. Hyg.* **104**, 764 (1925).
- Zur Charakteristik der Toxin-Antitoxin-Subneutralmischung für die akute Diphtherieimmunisierung. *Z. Hyg.* **105**, 290 (1925).
- SOLOWJEW A. u. GLADSTERN: Formalisiertes Toxin (Anatoxin) als Immunisierungsmittel gegen Diphtherie. *Z. Hyg.* **107**, 130 (1927).
- GÖNCZY u. GYÖRGYI: Diphtheriás myocarditis electrocardiogrammja gyermekeken. *Orv. Hetil. (ung.)* **1928**, 1366.
- GOLDBERGER, J., C. L. WILLIAMS and F. W. HACHTEL: Report of an investigation of diphtheria carriers. *Hyg. Labor. Bull., U. S. publ. Health Service* **1915**, Nr 101, 29.
- GOMEZ, L. and R. NAVARO: Diphtheria carriers and their significance in the Philippines. *Philippine J. Sci.* **22**, 559—566 (1923). *Ref. Zbl. Hyg.* **5**, 407 (1924).
- GORDON, M. H.: Report on bacillus diphtheriae and microorganisms liable to be confounded therewith. *Rep. Med. Off. Local Gov. Board. Lond.* **31**, 418 (1901/02).
- J. E. and S. M. CRESWELL: To what extent do toxin-antitoxin mixtures sensitize to therapeutic serum? *J. prevent. Med.* **1929**, 21.
- and O. C. SOUNG: The hazard of incision for apparent quinsy in diphtheria. *Arch. int. Med.* **46** (1930).
- GOROSHOWNIKOWA, A. L.: Zur Frage der Widerstandsfähigkeit des neutralen Diphtheriegemisches Toxin-Antitoxin. *Zbl. Bakter.* **103**, 18 (1927).
- GOTTSTEIN, A.: Die Epidemiologie der Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der malignen Formen. *Kinderärztl. Praxis* **1930**, Nr 2.
- L.: Zur Epidemiologie der Diphtherie. *Ther. Mh.* **1901**, H. 12; **1902**, H. 2.
- Über Todesfälle, welche bei der Anwendung des Diphtherieheilserums beobachtet worden sind. *Ther. Mh.* **1906**.
- GOVER, R. W. and R. P. HARDMAN: Preliminary Report on the Treatment of Laryngeal Diphtheria with Suction. *Arch. of Pediatr.* **40**, 170 (1923).
- GRASSBERGER, R.: Zur Frage der Möglichkeit von Impfschädigungen durch prophylaktische Anwendung von Toxin-Antitoxingemischen. *Arch. f. Hyg.* **97**, 97 (1926).
- GREENWARD, J.: Diphtheria fatalities with special reference to circulatory failure. *Arch. of Pediatr.* **46** (1924).
- GRÖER, F. v.: Zur Frage der Bedeutung aspezifischer ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie. *Z. exper. Med.* **7** (1918).
- Zur Deutung der negativen SCHICKschen Reaktion, insbesondere bei Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1046. 1047.
- u. KASSOWITZ: Das Verhalten des Diphtherieschutzkörpers bei Mutter und Neugeborenen. *Verh. Ges. Kinderheilk. Wien* **1913**.
- — Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. I. Über die Natur des normalen menschlichen Diphtherieschutzkörpers (speziell beim Neugeborenen). *Z. Immun.forsch* **22**, 404 (1914).
- — Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. II. Über das Verhalten des normalen Diphtherieantitoxins bei Mutter und Neugeborenen. *Z. Immun.forsch* **23**, 108—126 (1915).
- — Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. IV. Die normale Diphtherieimmunität im Kindesalter. *Z. Immun.forsch* **28**, 327—367 (1919).
- — Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. V. Über das Wesen und Bedeutung der paradoxen Hautempfindlichkeit auf intracutane Einverleibung von Diphtherietoxin. *Z. Immun.forsch* **30**, 154 (1920).

- GROSS, P.: Purification of diphtheria and other bacterial toxins by adsorption. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 696 (1929).
- GROSSER, P. u. K. KEILMANN: Zur Bewertung diagnostischer Hautreaktionen bei Säuglingen. *Klin. Wschr.* **1**, 2326 (1922).
- GROSSKOPF: Ergebnisse der Diphtherieschutzimpfung an 4000 Kindern im Bezirk Berlin-Schöneberg. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, Nr 21, 874.
- GRUNKE, W.: Kreislaufstudien bei Infektionskrankheiten. III. Über das Verhalten der Blutmenge bei der Rachendiphtherie. *Z. klin. Med.* **115** (1931).
- GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Sexualdisposition bei der Diphtherie. *Zbl. inn. Med.* **45** (1924).
- GUINOCHET, E.: Contribution à l'étude de la toxine du bacille de la diphtherie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **4**, 480 (1892).
- GUNDEL, M.: Über das jahreszeitliche Verhalten der Diphtherie im Zusammenhang mit den Erkältungskrankheiten. *Z. Hyg.* **109** (1928).
- Diphtherieprobleme. *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 337 (1927).
- GUIRE, P. F. MC and A. P. HITCHENS: Epidemiologic survey in a citizen's military training camp: diphtheria carriers and susceptibility; carriers of intestinal diseases. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 665—670 (1923).
- GUTTFELD, FR. v.: Die Bedeutung der bakteriologischen Diphtheriediagnose. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 11.
- GUTHRIE, C. G., B. C. MARSHALL and W. R. MOSS: Experimental inoculation of human throats with virulent diphtheria bacilli. *Hopkins Hosp. Bull.* **32**, 369 (1921).
- GUTSTEIN, M.: Das Ektoplasma der Bakterien. I. *Mitt. Zbl. Bakter. I Orig.* **93**, 393 (1924).
- u. H. NEISSER: Über den Nachweis der Polkörnchen bei Diphtherie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **108**, 353 (1928).
- HADLEY, P. B.: The growth and toxin production of *Bac. Diphtheriae* upon proteid-free media. *J. inf. Dis.* **1907**, Suppl., Nr 3, 95.
- HAHN, B.: Über Diphtheriedurchseuchung und Diphtherieimmunität. *Dtsch. med. Wschr.* **38**, 1366 (1912).
- HAIDVOGL, M.: Diphtheriekrankheit bei aktiver Immunität. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 358.
- u. F. WILTSCHKE: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. I. *Mitt.: Über Bacillenträger. Mschr. Kinderheilk.* **29**, 531 (1925).
- HAINISS, E.: Über die Ursachen der ernster gewordenen Diphtherieerkrankungen und die Bedingungen der Serumwirkung. *Orvosképzés (ung.)* **1930**.
- HAKEN: Monocytenanginen mit letalem Ausgang. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 14.
- HALLAUER, C.: Zur Chemie der bakteriellen Toxine. *Z. Hyg.* **105** (1925).
- HALLER, S. L.: Les modifications du liquor céphalo-rachidien au cours des paralyses diphthériques. *Paris méd.* **1922**, No 6.
- HAMBURGER, F.: Über Dispositionsprophylaxe bei Infektionskrankheiten. *Wien. med. Wschr.* **1925**, Nr 17.
- Schwankungen der Disposition. *Mschr. Kinderheilk.* **31**, 376 (1926).
- Entstehung und Heilung der Diphtherie. *Wien. med. Wschr.* **1928**, Nr 5, 183.
- u. M. Haidvogel: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Diphtherie. *Arch. f. Hyg.* **98**, 108 (1927).
- u. E. MORO: Über die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach der Seruminjektion. *Wien. klin. Wschr.* **1903**, Nr 16.
- u. J. SIEGL: Beobachtungen bei spontan geheilten Diphtherieerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1929**, Nr 37.
- HANSEN: Neue Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **104** (1924).
- HARRIES, S. H. R.: Immunization of a fever hospital staff against diphtheria. *Lancet* **1930 I**, 802.
- E. H. R., W. M. MACFARLANE and F. BRAYSHAW GILHESPY: The carrier of virulent diphtheria bacilli. Some results of treatment by tonsillectomy. *Lancet* **1927 II**, 646.
- HARRISON, W. T.: The immunizing value of diphtheria toxin-antitoxin mixture and of diphtheria toxoid. *Publ. Health Rep.* **45**, 1883 (1930).
- HARTLEY, P.: The antigenic properties of precipitates produced by the interaction of diphtheria toxin and antitoxin. I. *Brit. J. exper. Path.* **6**, 112 (1925).

- HARTLEY, P.: The antigenic properties of precipitates produced by the interaction of diphtheria toxin and antitoxin. II. Brit. J. exper. Path. **1926 I**, 55.
- and O. HARTLEY: The Routine preparation of diphtheria toxin. J. of Path. **25**, 458 (1922).
- HARTUNG: Die Serumexantheme bei Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **42**.
- HARVEY, W. C.: The treatment of diphtheria carriers. Lancet **1928 II**, 58.
- HASSMANN, K.: Über die Immunitätsdauer nach LÖWENSTEINschen Diphtherieschutzsalbeneinreibungen. Arch. Kinderheilk. **93** (1931).
- HAVENS, L. C.: Biologic studies of the diphtheria bacillus. J. inf. Dis. **26**, 388 (1920).
- HECHT: Der Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter, seine Physiologie und Pathologie. Erg. inn. Med. **11** (1913).
- A. F.: Über das Verhalten des Herzens nach Scharlach und Diphtherie. Z. Kinderheilk. **37** (1924).
- u. SPERK: Ges. inn. Med. Wien **1912 I**, 11. Ref. Z. Kinderheilk. **3**, 92.
- HEINBECHER, P. and E. J. M. IRVINE-JONES: Susceptibility of eskimos to the common cold and a study of their natural immunity to diphtheria, scarlet fever and bacterial filtrates. J. of Immun. **15**, 395—406 (1928).
- HELLSTRÖM, THURE: Erfarenheter om Croup och dess Behandlung. Sv. Läk.sällsk. Hdl. **1914**.
- HELMREICH, E.: Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie und die Stellungnahme der österreichischen Regierung anlässlich vorgekommener Todesfälle. Klin. Wschr. **1925**, 1697.
- u. B. SCHICK: Über die Ursache des negativen Ausfalles der Diphtheriehautreaktion bei maligner Diphtherie. Klin. Wschr. **1922**, 1691.
- HENRY, J. E.: Milk-borne diphtheria; an outbreak traced to infection of a milk handler's finger with *B. diphtheriae*. J. amer. med. Assoc. **75**, 1715 (1920).
- HENTSCHEL, H.: Bisherige Erfahrungen über die Wirkung von Rekonvaleszenten Serum bei Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **48**, H. 1/2 (1930).
- HERMANN, E.: Beiträge zur operativen Behandlung der diphtherischen Larynxstenose im ersten und zweiten Lebensjahr. Jb. Kinderheilk. **93** (1930).
- HERZFELD: Über die Behandlung der Diphtherie mit Pferdeserum. Münch. med. Wschr. **1919**, 954.
- HETSCH, H. u. R. BIELING: Vergleiche über die Heilwirkung von konzentriertem und nicht-konzentriertem antitoxischem Serum. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **1928**, H. 21.
- HEUBNER, O.: Über die Anwendung des Heilserums bei der Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **38** (1895).
- Die Einführung des BEHRINGschen Diphtherieheilserums in die Klinik und Praxis. Eine Rück Erinnerung. Berl. klin. Wschr. **1914**, Nr 11.
- Zur Frage der Behandlung schwerer diphtherischer Lähmungen mit großen Dosen Antitoxin. Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 4.
- HILBERT: Naturerkenntnis und Logik. Klin. Wschr. **1930**, Nr 48.
- HILL, H. W.: The distribution of *B. diphtheriae* and *B. tuberculosis* in rooms occupied by patients suffering from these diseases. Proc. amer. publ. Health Assoc. **28**, 209 (1902).
- HIRSZFELD, H. and L. and H. BROKMAN: On the susceptibility to diphtheria (Schick test positive) with reference to the inheritance of blood groups. J. of Immun. **9**, 571 (1924).
- — Untersuchungen über Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie. Klin. Wschr. **3**, 1308 (1924).
- L. u. J. SEYDEL: Untersuchungen über die Vererbung normaler Antikörper (1. Mitt.) Z. Hyg. **104**, 465 (1925).
- HOEN, E. u. L. TSCHERTKOW: Über bacilläre Immunität bei Diphtherie. Zbl. Bakter. Orig. **120**, 320 (1931).
- — u. W. ZIPP: Die Wertbestimmung der antigenen Eigenschaften des Diphtherietoxins mittels der Ringpräzipitationsmethode. Z. Immun.forschg **53**, 20 (1927).
- HOFFMANN, G.: Untersuchungen über den LÖFFLERSchen Bacillus der Diphtherie und seine pathologische Bedeutung. Zbl. Bakter. **2**, 543 (1887).
- W.: Erfahrungen mit der Diphtherieschutzimpfung. Mschr. Kinderheilk. **43** (1929).
- HOOKE, S. B.: Human hypersensitiveness induced by very small amounts of horse serum. J. of Immun. **95**, 7 (1924).

- HOPMANN, R. u. A. PANHUYSEN: Erfahrungen über den Charakterwandel der Diphtherie und zur Frage der Mischinfektion. Münch. med. Wschr. 1931, Nr 29.
- HORTUNG: Die Serumexanthema bei Diphtherie. Jb. Kinderheilk. 42, H. 1.
- HOTTINGER, A.: Unsere Erfahrungen bei toxischer Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. 1931, Nr 1.
- HUGHES, E.: Immunization against diphtheria at the state school, Kingoray (Queensland). Med. J. Austral. 1928, 345.
- HUME: Heart 5, 25 (1913).
- ISABOLINSKI, M. P.: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Z. Immun.forschg 6, 318 (1930).
- u. W. J. GITOWITSCH: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit Anatoxin nach RAMON. Münch. med. Wschr. 1930, 175.
- ISABOLINSKY, M., N. BOGORAD u. A. ZEITLIN: Zur Frage der Schickreaktion und aktiven Immunisierung bei Diphtherie. Z. Immun.forschg 44, 67 (1925).
- JACOBITZ: Die spezifische Entfärbung der Diphtheriebacillen nach LANGER. Berl. klin. Wschr. 54 (1917).
- JACOBSSOHN: Über die Bedeutung der Serummenge bei der Behandlung der Diphtherie mit antitoxischem Heilserum. Mschr. Kinderheilk. 46 (1930).
- JAFFÉ, R.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über das Diphtherieherz mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse des Tierexperimentes. Arb. Inst. exper. Path. Frankf., H. 11.
- JAKOPP u. STREIT: Über Immunisierungsversuche mit der LÖWENSTEINschen Diphtherieschutzsalbe mitten in einer Diphtherieepidemie. Wien. klin. Wschr. 1930, Nr 10, 301.
- JEHLE: Ges. inn. Med. Wien 1912, I. Teil, S. 11. Ref. z. Kinderheilk. 3, 92.
- JELLENIGG: Tröpfcheninfektion bei Diphtherie. Wien. klin. Wschr. 1924 II, 35.
- JENSEN, C.: Über die Bekämpfung von Diphtherieepidemien in geschlossenen Anstalten. Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr 8.
- JOE, A. and J. C. J. McENTEE: The stability of Schick toxin. J. of Hyg. 28, 1—3 (1928).
- JOHAN, B. u. J. TOMCSIK: Über die Bekämpfung der Diphtherie in Ungarn. I. Klin. Wschr. 9, 1366 (1930).
- — Über die aktive Immunisierung mit Diphtherie-Anatoxin in Ungarn. II. Klin. Wschr. 1930, 1868.
- JOHANNESSEN: Über Injektionen mit antidiphtherischem Serum und reinem Pferdeserum bei nicht diphtheriekranken Individuen. Münch. med. Wschr. 1895.
- JOHN u. K. KASSOWITZ: Über die Häufigkeit und Dauer der postinfektiösen Diphtherieimmunität. Klin. Wschr. 1, Nr 23, 1146 (1922).
- JORDAN, J. H., FLORENCE, SMITH and A. N. KINGSBURY: Pathogenicity of the diphtheria group: a study of the relation of morphological and cultural characteristics of the diphtheria group of bacilli to pathogenicity, with a note on the lesions resulting from animal inoculation. Lancet 1922 II, 1052.
- JOSEPH TAL, F.: Vergleichende Untersuchungen über die Veränderungen des Elektrokardiogramms. Z. exper. Med. 74 (1931).
- JÜHLICH, W.: Zur Frage schwerer postdiphtherischer Lähmungen. Med. Klin. 1922.
- JUNGBLUT, C. W. and J. A. BERLOT: The role of reticuloendothelial system in the production of diphtheria antitoxin. J. of exper. Med. 1926.
- KAESPER, E.: Kombinierte Serum-Kalktherapie bei Diphtherie. Arch. Kinderheilk. 94 (1931).
- KALMYKOWA, M. u. M. GLUSMANN: Über den Nachweis virulenter Diphtheriebacillen durch die Intracutangabe an Meerschweinchen mit der Ausgangsmischkultur. Zbl. Bakter. I 98 (1926).
- KANEKO, R.: Über die Gewebsreaktion und Antitoxinbildung bei Pferden nach intrapulmonalen Injektionen von Diphtherietoxin. Z. Immun.forschg 34, 424 (1922).
- KARASAWA, M. u. B. SCHICK: Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Serums an Schutzkörpern gegen Diphtherietoxin. Jb. Kinderheilk. 72, 264, 460 (1910).
- — Über den Gehalt des Serums diphtherie- und masernkranker Kinder an Schutzkörpern gegen Diphtherietoxin. Jb. Kinderheilk. 72, 460 (1910).
- KASSOWITZ, K.: Methode der Diphtherieprophylaxe. Dtsch. med. Wschr. 1921, 834.

- KASSOWITZ, K.: Die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum bei aktiver und passiver Immunität. Ein Beitrag zur Frage der echten und scheinbaren Diphtherieimmunität. *Z. exper. Med.* **41**, 160 (1924).
- Über cutane Hautreaktionen mittels Diphtherietoxin zum Nachweis der Diphtherieimmunität. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 29.
- u. B. SCHICK: Neue Wege der Diphtherieprophylaxe. *Klin. Wschr.* **1922**, 225.
- M.: Zur Diphtherieserumstatistik. *Wien. klin. Wschr.* **1896**, Nr 17.
- Wirkt das Diphtherieserum beim Menschen immunisierend? Eine kritische Studie zum Anlaß des Falles LANGERHANS. *Wien. med. Wschr.* **1896**.
- M.: Kritisches über Diphtheriebacillen und Heilserum. *Wien. med. Wschr.* **1899**, Nr 38—49; **1900**, Nr 8/9.
- KELLENBERGER, R.: Zur Chemie der bakteriellen Toxine. *Z. Hyg.* **106** (1926).
- KELLOGG, W. H.: A test for diphtheria immunity and susceptibility. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1782 (1922).
- The intracutaneous guinea-pig test (KELLOG) for human susceptibility and immunity to diphtheria. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 748 (1923).
- and J. M. STEVENS: Some observations regarding diphtheria immunity. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 273 (1927).
- KELLY, F. L., J. M. STEVENS and M. BEATTIE: Results of Schick tests in California. *Publ. Health Rep.* **40**, 2645 (1925).
- KERR, C. B. and J. MCGARRITY: Some observations on the Schick test. *Lancet* **206 I**, 1101 (1924).
- KILLIAN, H.: Über die Umwandlung pathogener Bakterien beim Durchtritt durch die Schleimhaut der Verdauungswege. *Z. Hyg.* **102**, 261 (1924).
- KINYOUN, J. J.: A modification of Ponder's stain for diphtheria. *Amer. J. publ. Health* **5**, 246 (1915).
- KIRCH, E.: Örtliche Vorgänge bei der Diphtherie und ihre Bedeutung für den Gesamtorganismus. *Z. Laryng. usw.* **1931**.
- KIRKBRIDE, M. B. and J. E. DOW: Observations on the effect of freezing on diphtheria toxin-antitoxin mixtures. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1678 (1924).
- KIRSTEIN: Über eine auffallende biologische Eigentümlichkeit der Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 46.
- H.: Über das Vorkommen von Diphtheriebacillen bei Neugeborenen in den ersten Lebensstagen. *Zbl. Gynäk.* **1918**, 821.
- KISS, P.: Die Bedeutung der Elektrokardiographie bei der Frühdiagnose der diphtherischen Herzstörungen. *Arch. Kinderheilk.* **93** (1931).
- Myodegeneratio cordis im Gefolge von primärer Vulvovaginitis diphtheritica. *Arch. Kinderheilk.* **94** (1931).
- Über die Bedeutung der Elektrokardiographie in der Prognostik der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **94** (1931).
- KISSKALT, K.: Die Diphtherieepidemie im 19. Jahrhundert. *Z. Hyg.* **103** (1924).
- KISSLING, K.: Fünfte Mitteilung über VON BEHRINGS Diphtherievaccin. *Dtsch. med. Wschr.* **39**, 2500 (1913).
- KLEBS, E.: Über Diphtherie. *Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1883*.
- KLEIN, E.: Further report on the etiology of diphtheria. 19. Annual report of the Local Government Board, Suppl.: Report of the Medical Officer for 1889. London 1890.
- Zur Kenntnis des Schicksals pathogener Bakterien in der beerdigten Leiche. *Zbl. Bakter.* **25**, 737 (1899).
- KLEINSCHMIDT, H.: Zur Frage der Wirksamkeit des Diphtherieserums bei Beteiligung des Nervensystems an der Erkrankung. *Jb. Kinderheilk.* **76** (1912).
- Der Diphtherieantitoxingehalt des menschlichen Blutserums, seine Entstehung und seine Bewertung. *Jb. Kinderheilk.* **78** (1913).
- Diphtherielähmung und Diphtherieantitoxin. *Jb. Kinderheilk.* **81** (1915).
- Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Diphtherielähmung und Diphtherieantitoxin. *Jb. Kinderheilk.* **85** (1917).
- u. VIERECK: Vierte Mitteilung über BEHRINGS Diphtherievaccin. *Dtsch. med. Wschr.* **39**, 1977 (1913).

- KLIEWE: Variabilitätsstudien und Gruppeneinteilung der Diphtheriebacillen und anderer Corynebakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 6, 44, 199 (1927).
- u. WESTHUES: Über das Vorkommen von Diphtheriebacillen bei Pferden. *Münch. med. Wschr.* **1925**, Nr 15, 587.
- H. u. A. HOFMANN: Diphtheriebacillenbefunde in den oberen Atemswegen bei Säuglingen und Kleinkindern ohne klinische Erscheinungen von Diphtherie. *Mshr. Kinderheilk.* **35**, 318 (1927).
- KLINGER, R. u. E. SCHOCH: Weitere epidemiologische Untersuchungen über Diphtherie. *Z. Hyg.* **80**, 33 (1915).
- — Zur Frage der Umwandlungsfähigkeit der Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **78**, 292 (1916).
- — Über die Leistungsfähigkeit und den Wert der bakteriologischen Diphtherieuntersuchungen. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **46**, 1601 (1916).
- KLOTZ, M.: Über perorale Diphtherieimmunisierung. *Mshr. Kinderheilk.* **40**, 444 (1918).
- Für und wider operative Behandlung des Croups. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 46.
- KNAPP, A.: The differentiation of *Bacillus diphtheriae*, *Bacillus xerosis*, and *Bacillus pseudodiphtheriae* by fermentation tests in the serum-water media of Hiss. *J. med. Res.* **12**, 475 (1904).
- KNAUER, H.: Zur Prognose und Therapie der malignen Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **130**, H. 1/2 (1930).
- KNOLLER, G.: Zur Kasuistik der Diphtheriebekämpfung in Anstalten. *Mshr. Kinderheilk.* **40**, 411.
- KOBER, M.: Die Verbreitung des Diphtheriebacillus auf der Mundschleimhaut gesunder Menschen. *Z. Hyg.* **1899**, 433—468.
- KOCHMANN, R.: Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 40, 1914.
- KOELZER, W.: Über Diphtherieschutzimpfungen mit BEHRINGS Toxin-Antitoxin I und II. *Z. Kinderheilk.* **46**, 449 (1928).
- KÖNIG, Gy. u. Z. v. GULÁCSY: Über den Einfluß der Lipide auf die Wirkung des Diphtherietoxins. *Orv. Hetil. (ung.)* **1929**.
- KÖNIGSBERGER, E.: Monocytenangina oder maligne Diphtherie? *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 21.
- Zur Klinik und Therapie der toxischen Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **84** (1928).
- Die Behandlung der malignen Diphtherie nach Erfahrungen in Berlin und Kopenhagen. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 20.
- u. S. MUSSLINER: Über Zuckerbehandlung bei Angina, Scharlach und Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 7.
- KÖRNER: Die bakteriologische Nachuntersuchung bei Diphtherie und die Bekämpfung der Bacillenträger. *Dtsch. med. Wschr.* **1917**, Nr 32, 1011.
- KOLLE, W. u. H. SCHLOSSBERGER: Zur Frage der Heilwirkung des Diphtherieserums. *Med. Klin.* **1919**, Nr 1, 4, 23, 24, 31.
- — u. K. JOSEPH: Untersuchungen über die Avidität der Diphtherieantitoxine und über die Polyvalenz der Diphtheriesera. *Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf.* **1919**, H. 8.
- KOLLMANN, A.: Untersuchungen über Diphtheriebacillenträger. *Arch. Kinderheilk.* **86**, 185—211 (1929).
- KOLMER, J.: A study of diphtheria bacilli with special reference to complement-fixation reactions. *J. inf. Dis.* **11**, 44 (1912).
- J. A.: A contribution to the bacteriology of diphtheria. *J. inf. Dis.* **11**, 56 (1912).
- and E. L. MOSHAGE: The Schick toxin reaction for immunity in diphtheria. *Amer. J. Dis. Childr.* **9**, 189—204 (1915).
- — An anaphylactic skin reaction to diphtheria bacilli. *Amer. J. Dis. Childr.* **12**, 316—27 (1916).
- KORSCHUN, S. u. O. MAUERMANN: Über die SCHICKSche Reaktion in Moskauer Kinderhäusern. *Erg. Inst. Inf.krkh. Metschnikoff* **1924**, 10.
- KOSCHATE, J.: Grund für den malignen Verlauf der Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1931**.
- KOSSEL: Weitere Beobachtungen über die Wirksamkeit des BEHRINGSchen Diphtherieserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1894**, Nr 51.

- KOSTYÁL, L.: Über ein neueres Heilverfahren bei Diphtherie. *Mschr. Kinderheilk.* **48** (1930).
- Über seltener vorkommende schwere postdiphtheritische Nervenerkrankungen. *Jb. Kinderheilk.* **130** (1931).
- u. A. TAKÁCS: Über die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels im Laufe von Tonillenerkrankungen. I., II. u. III. Mitteilung. *Z. Kinderheilk.* **50** (1930).
- KRAUS, E. LÖWENSTEIN, BAECHER: Die Flockungsreaktion im Diphtherietoxin. *Wien. klin. Wschr.* **1924**, Nr 23.
- R.: Über Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. *Wien. klin. Wschr.* **1908**, Nr 28.
- Über die Verhütung der Serumkrankheit durch heterologe Antigene. *Münc. med. Wschr.* **1922**, Nr 45.
- Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Med. Klin.* **1924**, 1760.
- u. ST. BAECHER: Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit des Diphtherieserums im Heilversuche. *Z. Immun.forschg* **31**, 85 (1921).
- u. A. SORDELLI: Experimentelles zur Frage der Heilwirkung des normalen Pferdeserums bei der Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **31**, 107 (1921).
- KRESTINSKI, W.: Untersuchungen über die negative Phase bei der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Mschr. Kinderheilk.* **36**, 510 (1927).
- KRESTOWNIKOWA, W.: Zur Frage der Stabilität des verdünnten Diphtherietoxins für die SCHICKSche Reaktion. *Vrač. Gaz. (russ.)* **1928**, 17.
- KREUSER u. VONDERWEIDT: Erfolgreiche Bekämpfung einer großen Diphtherieepidemie. *Z. Hyg.* **86**, 154—160 (1918).
- KRÜCKMANN: Ein Vergiftungsfall mit BEHRING'schem Diphtherieheils serum. *Ther. Mh.* **1898**, Nr 6.
- KRYSHANOWSKI, W. N.: Über die biochemischen Beziehungen der Diphtheriebacillen zu den Eiweißkörpern des Tierorganismus I. und II. *Zbl. Bakter. I* **110**, **112**.
- KÜSTNER, H.: Bedeutung der Diphtheriebacillen für das weibliche Genitale. *Zbl. Bakter. Orig.* **106**, 169—176 (1928).
- KUNDRATITZ, K.: Die präventive Schutzimpfung gegen Diphtherie mittels Toxoide. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 933.
- Zur Behandlung der malignen Diphtherie. *Med. Klin.* **1930 II**.
- KUSCHNARJEN, M. A.: Zur Frage nach der lokalen spezifischen Immunität der Haut. *Z. Immun.forschg* **65**, 517 (1930).
- LADE, O.: Die Säkularkurven der Diphtherie und die BRÜCKNER'schen Klimaperioden. *Arch. Kinderheilk.* **71** (1922).
- LAND, L.: Die Diagnose der primären Nasendiphtherie und der Hautdiphtherie im Säuglings- und Kindesalter. *Berl. klin. Wschr.* **1917**, 1215.
- LANDE, L.: Die primäre Nasendiphtherie im Säuglings- und Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **86**, H. 1 (1917).
- Zur Klinik und Diagnose der Hautdiphtherie im Kindesalter. *Erg. inn. Md.* **15**. Berlin: Julius Springer 1917.
- LANGER, H.: Die Agglutination der Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **78**, 117 (1916).
- Über toxische Diphtherie. *Mschr. Kinderheilk.* **48** (1930).
- u. H. KRÜGER: Die Gramfestigkeit der Diphtheriebacillen und Pseudodiphtheriebacillen als differentialdiagnostisches Merkmal. *Dtsch. med. Wschr.* **42**, 722 (1916).
- K.: Über Geschwistererkrankungen und Heimkehrfälle bei der Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **85** (1917).
- LANGERHANS: Tod durch Heils serum. *Berl. klin. Wschr.* **1896**, Nr 27.
- LARSON, S. A., P. H. ANDRESEN, K. BOJLÉN: Vaccination with diphtheria anatoxin. *Acta path. scand. (Kobenh.)* **3**, Suppl., 75 (1930).
- R. D. EVANS and E. NELSON: The effect of sodium ricinoleate upon bacterial toxins, and the value of soap-toxin mixtures as antigens. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 194 (1924).
- LAVAN, J. L. and E. C. BLACK: Toxin-Antitoxin immunization. *J. of amer. med. Assoc.* **88**, 895 (1927).
- LAVERGNE, V.: De la pathogénie des paralysies du voile du palais de nature diphthérique. *Presse méd.* **1922**.

- LAYCOCK, T.: Diphtheria as caused by the *Pidium albicans*. *Med. Tim. a. Gaz.* **1859 I**, 547.
- LEETE, H. M.: The Schick reaction for the determination of susceptibility to diphtheria. *Lancet* **1920 I**, 192.
- LEFFKOVITZ, ALICE: Untersuchungen über die Ausbreitung infektiöser Tröpfchen bei Diphtherie. *Z. Hyg.* **109**, 137—143 (1929).
- LEIGHTON, M. O.: Infection by means of modelling clay. *Zbl. Bakter. I* **29**, 446 (1901).
- LENART, G. u. E. LEDERER: Die Parathormoneosinophilie diphtheriekranker Kinder. *Arch. Kinderheilk.* **93** (1931).
- LENHARTZ: Zur Heilserumfrage bei der Vorbeugung und Behandlung der Diphtherie. *Zbl. Kinderheilk.* **1896**, Nr 1.
- LEPSKI, E. u. BLAGOWESCHTSCHENSKI: Zur cutanen Prüfung der Diphtherieimmunität beim Menschen, Modifikation der Schickreaktion. *Vrač. Gaz. (russ.)* **1924**, Nr 18.
- LEREBoullet, P. et J. J. Gournay: L'immunisation antidiphthérique par l'anatoxine a l'hôpital des enfants malades. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 181 (1929).
- — La traitement local des nourissons porteurs de germes diphtheriques. *Presse méd.* **1930**, 1928.
- et P. JOANNON: L'immunisation spontanée occulte contre la diphthérie. *J. Méd. franç.* **15**, No 10, 375 (1926); *C. r. Soc. Biol. Paris* **90** (1929).
- LESIEUR, CH.: De l'agglutination des bacilles dits „pseudodiphthériques“ par le sérum antidiphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **53**, 819 (1901).
- LESNÉ, MARQUÉZY et MOUMIGNANT: De l'immunisation antidiphthérique par voie nasale chez l'enfant. *Presse méd.* **1927**, 617.
- — et VAGLIANO: Rapidité de diffusion dans l'organisme de l'antitoxine diphthérique par voie parenterale. *Arch. Méd. Enf.* **1924**, No 8.
- LEVINTHAL, W.: Die Umwandlung echter Diphtheriebacillen in diphtheroide in vitro und in vivo in Einzelkulturen. *Z. Hyg.* **106**, 679 (1926).
- LIMBORGH-MEIJER, L. S.: Künstliche Immunisierung gegen Diphtherie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **70 II**, 508 (1926).
- LINDERSTRÖM-LANG et SCHMIDT: Sur la purification de l'anatoxine diphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103 I**, 618 (1930).
- LIPPMANN, A.: Beobachtungen an Diphtheriebacillenträgern unter dem Personale eines großen Krankenhauses. *Z. Hyg.* **67**, 225—242 (1910).
- LISSARD, M.: Anleitung zur Tracheotomie bei Croup. Gießen 1861.
- LITTERER: Further observations of virulent diphtheria bacilli in fowls. *South. med. J.* **18**, 577 (1925). *Ref. Zbl. Hyg.* **11**, 748 (1926).
- LJUBINSKY bei J. M. BLUMENTHAL u. M. LIPSKEROW: Vergleichende Bewertung der differentiellen Methoden zur Färbung des Diphtheriebacillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **38**, 359 (1905).
- LOCKE-MAIN: The isolation of substances with immune properties. *J. inf. Dis.* **39**, 484 (1926).
- LOCKE, A. u. E. R. MAIN: The approximation of the toxicity of diphtheria toxin in vitro. *J. inf. Dis.* **43**, 420 (1928).
- LOEFFLER, F.: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. *Mitt. ksl. Gesdh. amt* **1884**, 2.
- Welche Maßregeln erscheinen gegen die Verbreitung der Diphtherie geboten? *Berl. klin. Wschr.* **1890**, 885, 921.
- LÖWENSTEIN, E.: Über Immunisierung mit atoxischen Toxinen und mit überkompensierten Toxin-Antitoxin-Gemischen bei Diphtherie. *Z. exper. Path. u. Ther.* **15**, 279 (1914).
- Über Immunisierung mit atoxischen Toxinen. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, 833.
- Über percutane Immunisierung. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, Nr 7.
- Neue Wege der Diphtherieprophylaxe. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 53.
- Salbenprophylaxie der Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 49, 2283.
- Neue Ergebnisse der Diphtherieprophylaxe. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 883.
- LÖWENTHAL, W.: Zur Methodik der aktiven Diphtherieimmunisierung. *Schweiz. med. Wschr.* **1923**, 773.
- LÖWY, L.: Diphtherieschutzimpfung mit der LÖWENSTEIN'schen Toxoidsalbe. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 8.
- O.: Beiträge zur Toxinentgiftung. *Zbl. Bakter.* **84** (1920).

- LOOS: Über das Verhalten des Blutserums gesunder und diphtheriekranker Kinder zum Diphtherietoxin. *Jb. Kinderheilk.* **42**.
- LORENTZ, FR. H.: Die Veränderung von Bakterien unter Gasen. *Klin. Wschr.* **1923**, 209.
- LOVREKOVICH, ST.: Ein praktisches Verfahren zur Herstellung zuckerhaltiger Nährböden zum Nachweis von Gas- und Säurebildung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 481 (1930).
- LUBLINSKI: Über eine Nachwirkung des Antitoxins bei Behandlung der Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1894**, Nr 45.
- LUBOWSKI, R.: Über einen atoxischen und avirulenten Diphtheriestamm und über die Agglutination der Diphtheriebacillen. *Z. Hyg.* **35**, 87 (1900).
- LYNAH, H. L.: Treatment of the Diphtherie of the Tracheobronchial Tree. *Laryngoscope* **26**, 158 (1916).
- MACFADYEN, A. and S. ROWLANDS: Further note on the influence of the temperature of liquid air. *Proc. roy. Soc.* **66**, 339, 488 (1900).
- MADSEN, TH.: Specific and non specific formation of antibodies. *J. State Med.* **31** (1923). (Harben Lectures.)
- Antitoxic treatment. *J. State Med.* **31** (1923). (Harben Lectures.)
- Grundlagen und Fortschritte der Antitoxintherapie. *Klin. Wschr.* **1924**, 1148.
- MAGYAR, F. u. B. SCHICK: Versuche mit intracutaner Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. *Verh. Ges. Kinderheilk.* **29**, 9 (1912).
- MANSCHHEIM, ELISABETH: Versuche über Differenzierung und Züchtung von Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 113 (1930).
- MANWARING, W. H.: The basing concepts of Immunology. *J. of Immun.* **12**.
- MARCUSE, K.: Diphtheriebacillenträger und Diphtheriemorbidität. *Z. Hyg.* **112** (1931).
- MARFAN, A. B.: Sur l'efficacité et sur les doses du sérum antidiphthérique. *Nourrisson* **1931**, No 6.
- MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE: Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphthérique. *Presse méd.* **46**, 773 (1925).
- L.: Production de la toxine diphtherique. *Ann. Inst. Pasteur* **12**, H. 1, 26 (1898).
- MARVIN, H. M.: The effect of diphtheria on the cardiovascular system. *Amer. J. Dis. Childr.* **29** (1925).
- MAY, P. M. and S. F. DUDLEY: Active immunization and diphtheria. *Lancet* **1929**, 656.
- MEIER, E.: Die Sterblichkeiten an Scharlach, Diphtherie, Masern und Keuchhusten in Preußen. *Statistischer Überblick. Mschr. Kinderheilk.* **44**, H. 1—8 (1929, Aug.).
- MELLON, R. R.: A study of the diphtheroid group of organisms with special reference to their relation to the streptococci. *J. Bacter.* **2**, 81, 269, 447 (1917).
- MEYER, H.: Die Behandlung der Diphtherie mit normalem Pferdeserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 1048.
- Untersuchungen über das Verhalten der Diphtheriebacillenträger zur SCHICKSchen Reaktion. *Z. Kinderheilk.* **42**, 136—141.
- u. E. ROMINGER: Vergleichende Untersuchungen der Diphtherietoxinbindung der überlebenden Leber des jungen, säugenden und des ausgewachsenen Kaninchens. *Arch. f. exper. Path.* **104**.
- S.: Beobachtungen an infektiöskranken Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **75** (1924).
- Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Pathogenität klinisch virulenter und klinisch avirulenter Diphtheriebacillen. *Z. Hyg.* **94**.
- Über geschlechtsbedingte Unterschiede im Ablauf von Infektionskrankheiten. *Klin. Wschr.* **1926**.
- MICHELIS, J. u. B. SCHICK: Die Intracutanreaktion des Menschen auf Diphtherietoxinjektion als Ausdruck des Schutzkörpergehaltes seines Serums. *Z. Kinderheilk.* **5**, 255 (1912).
- — Über die Wertbestimmung des Schutzkörpergehaltes des menschlichen Serums durch intracutane Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. *Z. Kinderheilk.* **5**, 349 (1913).
- MINETT, F. C.: Diphtheria bacilli in the horse. *J. comp. Path. a. Ther.* **33**, 267 (1920).
- MÖRCH, J. J. et S. SCHMIDT: Sur la relation entre le pouvoir antigène de la toxine diphthérique et la vitesse de floculation entre toxine et antitoxine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103 I**, 1293 (1930).
- MOGGI, D.: Ricerche farmacologiche nelle paralisi difteriche. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **16** (1924).

- MOLDOVAN, J.: Die Familienepidemiologie der Diphtherie. Seuchenbekämpfung **3**, 188 (1926).
- MOLONEY, P. J.: The preparation and testing of diphtheria toxoid (anatoxin Ramon). Amer. J. publ. Health **1926**, 1208.
- T. FRASER et C. J. FRASER: Immunisation contre la diphthérie au moyen de l'anatoxine. Ann. Inst. Pasteur **43** (1929).
- MONTEFUSCO, A.: Del modo di comportarsi dell bacillo delle difterite sulle sostanze alimentari. Ann. Igiene sper. **6** (1896).
- MOODY, E. E.: The intradermic diphtheria toxin test. J. amer. med. Assoc. **64**, 1206 (1915).
- MORAX, V. et ELMANASSIAN: Action de la toxine diphthérique sur les muqueuses. Ann. Inst. Pasteur **12** (1898).
- MORGENROTH, H.: Verh. Ges. Charité-Ärzte **1907**.
- J. u. R. LEVY: Über die Resorption des Diphtherieantitoxins. Z. Hyg. **70** (1912).
- MORSE, MARY E.: A study of the diphtheria group of organisms by the biometrical method. J. inf. Dis. **11**, 253 (1912).
- The application of the complement-fixation reaction to the diphtheria group of organisms. J. inf. Dis. **11**, 433 (1912).
- MOZER, M. et G. MOZER: Quatre années de vaccination par l'anatoxine diphthérique a l'hôpital maritime de Berck. Presse méd. **1929**.
- MÜLLER, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Aufnahme von Schutzkörpern in das menschliche Blut nach Einverleibung von Diphtherieantitoxinen. Jb. Kinderheilk. **44** (1897).
- J. u. H. MEYER: Diagnostik und Immunisation diphtheriegefährdeter Kinder. Z. Kinderheilk. **39**, 405 (1925).
- R.: Eine scharfe und haltbare Körnchenfärbung für die Diphtheriebakterien. Münch. med. Wschr. **1924**, 1185.
- MUNK, J.: Adrenalin bei Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **108** (1925).
- NASSAU, E.: Über Erfahrungen bei der Prophylaxe der Diphtherie mit dem RAMONschen Anatoxin. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1087.
- Praktische Erfahrungen mit einer aktiven Schutzimpfung (TAF) gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 741.
- NASSO, IVO: Ricerche sulla immunizzazione attiva contro la difterite con piccolissime quantità di tossina. Pediatria **5**, 33 (1925); Zbl. Kinderheilk. **19**, 358 (1926).
- NATHANSON: The electrocardiogram in diphtheria. Arch. int. Med. **1928**, 23.
- NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET: Recherches sur le passage des toxines et antitoxines à travers le placenta. Presse méd. **1927**, 168.
- NECHTCHADIMENKO, M. et A. URBAIN: L'action préventive de l'anatoxine diphthérique vis à vis de l'infection diphthérique par la trachée chez l'animal d'expérience. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1282 (1927).
- NEDRIGAILOFF, V. I.: On the biology and morphology of old diphtheria cultures. Polnitch. Gaz. Botkina. **12**, 24 (1901). Ref. Philad. med. J. **8**, 1081 (1901).
- NEILL, J. M. and W. L. FLEMMING: Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Passive transfer of types of immunity represented by different skin reactions. J. inf. Dis. **44**, 224 (1929).
- — Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Quantitative correlation of the responses to diphtheria culture filtrate and to ragweed pollen extract in sensitized skin. J. inf. Dis. **44**, 308 (1929).
- — Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Weak reactions to diphtheria bacteria and strong reactions to a diphtheroid. J. inf. Dis. **44**, 397 (1929).
- — Studies on hypersensitiveness to diphtheria bacilli. I. An „immediate“ skin reaction which can be passively transferred. J. of exper. Med. **49**, 33—52 (1929).
- and E. L. GASPARI: Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Different types of skin reactions to constituents of diphtheria culture filtrates. J. inf. Dis. **44**, 150 (1929).
- — and L. V. RICHARDSON: Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Lack of correlation between the responsiveness to histamine in the normal skin and to specific antigens in the sensitized skin. J. inf. Dis. **44**, 321 (1929).
- — — A. L. HARRIS and J. Y. SUGG: Hypersensitiveness to diphtheria bacilli. Immediate skin reactions of adults to bacterial products in diphtheria culture filtrate. Amer. J. Hyg. **10**, 551 (1929).

- NEISSER, M.: Zur Differentialdiagnose des Diphtheriabacillus. *Z. Hyg.* **24**, 443 (1897).
 — Die Untersuchung auf Diphtheriebacillen in zentralisierten Untersuchungsstationen. *Hyg. Rdsch.* **13**, 705 (1903).
 — u. B. HEYMANN: Bericht über die zweijährige Tätigkeit (26. Juli 1896—98) der Diphtherieuntersuchungsstation des Hygienischen Instituts zu Breslau, nebst Vergleichen mit der amtlichen Diphtheriestatistik. *Klin. Jb.* **7**, 259 (1900).
- NÉLIS, P.: Action de l'ozon sur la toxine diphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 139 (1926).
- NETTER, A.: Des injection préventives de sérum antidiphth. *Presse méd.* **1902**, No 23.
- NEUFELD, F.: Ergebnisse der epidemiologischen Forschung. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 2.
 — Schutzimpfung und Heilserumbehandlung bei Masern, Scharlach, Diphtherie. *Experimentelle Grundlagen. Mschr. Kinderheilk.* **44** (1929).
- NEUMANN, E.: Experimentelle Beiträge zur Frage des Diphtherietoxinnachweises im menschlichen Blutserum. *Jb. Kinderheilk.* **125** (1929).
- NICHOLS, H. J.: Carriers in infectious diseases. Baltimore 1922.
- NIKITIN, N. u. A. PONOMAREW: Über die passive und aktive Immunisierung des zentralen Nervensystems gegen Diphtherieintoxikation. *Z. exper. Med.* **70**, 551 (1930).
- NISHINO, C.: Bakteriologische Untersuchungen der Hausgenossen von Diphtheriekrankheiten. *Z. Hyg.* **65**, 369—377 (1910).
- NOBÉCOURT, P. et J. LEREBOLLET: Fréquence des porteurs de germes diphtheriques chez des rougeoleux; leur désinfection par le novarsénobenzol. *Presse méd.* **1931**, 65.
- NORTHUP, W. P.: Pharyngeal-croup relieved by nasal intubation (soft rubber tubes). *Arch. of Pediatr.*, Juli **1903**.
- NOUREDDINE, O.: Essais sur le dosage du pouvoir toxique des toxines diphthérique et tétanique à l'aide d'une réaction colorimétrique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98 I**, 498 (1928).
- O'BRIEN, R. A., A. J. EAGLETON, C. C. OKKEL and E. M. BAXTER: The Schick test and active immunization. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 29 (1923).
 — — — — and A. T. GLENNY: Further experiences with the Schick test. *Lancet* **1922 I**, 739.
 — C. C. OKKEL and H. J. PARISH: „Diphtheria“ in Schick-negative reactors. *Lancet* **1929 I**, 149—151.
- OCHSENIUS: Diphtheriemorbidität und Witterungsverhältnisse. *Med. Klin.* **1923**, Nr 26.
- OKKEL, C. C. and E. M. BAXTER: Fermentative reactions of different types of Bacillus diphtheriae. *Lancet* **1923 I**, 436.
 — — The fermentative reactions of the diphtheria bacillus. *J. of Path.* **27**, 439 (1924).
- OPITZ, H.: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie beim Menschen. *Jb. Kinderheilk.* **92**, 189 (1920).
 — Zur Frage der paradoxen Diphtheriebouillonreaktion im Kindesalter. I. Über das Wesen der paradoxen Reaktion. *Jb. Kinderheilk.* **94**, 258 (1921).
 — Analyse der durch Injektion mit BEHRINGScher Diphtherievaccine hervorgerufenen Lokalreaktionen. *Jb. Kinderheilk.* **95**, 139 (1921).
 — Weiterer Beitrag zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie beim Menschen. *Jb. Kinderheilk.* **96**, 19 (1921).
 — Über moderne Diphtherieprophylaxe. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 87.
 — Immunisierungsversuche gegen Diphtherie beim Menschen. *Z. Bakter.* **I 88**, 262 (1922).
 — Die intracutane Diphtherietoxinreaktion nach SCHICK. *Klin. Wschr.* **3**, 2081 (1924).
 — Intracutane Diphtherietoxinreaktion nach SCHICK bei Immunisierung gegen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **6**, 1701 (1927).
 — Ist die intracutane Diphtherietoxinreaktion nach SCHICK ein brauchbarer Maßstab für den Wert einer Immunisierungsmethode gegen Diphtherie? *Klin. Wschr.* **6**, Nr 36 (1927).
 — Kritische Betrachtungen zu der Propaganda gegen die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Med. Klin.* **1929**, Nr 11.
 — u. W. BAYER: Immunisierungsversuche gegen Diphtherie mit TAF. *Med. Klin.* **1929**.
- ORNSTEIN, O.: Über die Verteilung der Antitoxine im Serumglobulin, mit besonderer Rücksicht auf die Serumreinigung und Konzentration durch Elektrosmose. *Z. Immun.-forschg* **57**, 507 (1928).
- OROSZ, D. u. G. KUGLER: Tonsillektomie und Schickreaktion. *Arch. Kinderheilk.* **94** (1931).
- OSGOOD, H.: Intravenous use of diphtheria antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **81** (1923).

- OSSOINIG, K.: Über die negative Phase. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 357 (1924).
- OTTO, R.: Einige Bemerkungen zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, Nr 27, 1126.
- u. G. BLUMENTHAL: Weitere tierexperimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Z. Hyg.* **111**, 380 (1930).
- PANAITESCU, V. et G. ISTRATI: Contribution à l'étude de la réaction de Schick en Roumaine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 743 (1925).
- PAPE, M. u. W. WEICHART: Dauerträger und Dauerträgerbehandlung bei Diphtherie. *Erg. inn. Med.* **15** (1917).
- PARISH, H. J.: Coccal forms of the diphtheria bacillus. *Brit. J. exper. Path.* **5**, 162 (1927).
- The permanence of the Schick negative state. *Lancet* **1928 II**, 322.
- PARK, W. H.: The Schick reaction and its practical applications. *Arch. of Pediatr.* **36**, 305 (1919).
- Does a negative Schick test indicate present and future security from diphtheria? *Arch. of Pediatr.* **38**, 329 (1921).
- Toxin-antitoxin immunization against diphtheria. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1584 (1922).
- Human hypersensitiveness to whole horse serum of serum globulins following diphtheria toxin-antitoxin injections. *J. of Immun.* **9**, 17 (1924).
- E. J. BANZHAF, M. D. ZINGHER and M. C. SCHRODER: Observations on diphtheria toxoid as an immunizing agent. *Amer. J. publ. Health* **1924**, 1047.
- and W. L. BEEBE: Diphtheria and pseudo-diphtheria, . . . *Med. J. a. Rec.* **46**, 385 (1894).
- and A. W. WILLIAMS: The production of diphtheria toxin. *J. of exper. Med.* **1**, 164 (1896).
- and A. ZINGHER: Diphtheria immunity natural, active and passive, its determination by the Schick test. *Amer. J. publ. Health* **6**, 431 (1916).
- — Immunity results obtained with diphtherietoxoid (modified toxin) and one-tenth L+ mixtures of toxin-antitoxin in the public schools of New-York. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 464 (1924).
- PARKINSON: *Heart* **17**. Juni **1915**, 13.
- PECORI, G.: L'immunità antidifterica nella età senile. *Ann. Igiene* **12**, 946 (1922).
- PERFETTI, L.: Contributo allo studio della anatossi vaccinazione antidifterica per via nasale. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **8**, 205 (1929).
- PERKINS, R. G., R. H. HEEREN, E. MEGRAIL and A. B. GROSSMAN: Seasonal variation of diphtheria antitoxin content of the blood of adults and adolescents. *Amer. J. Hyg.* **1929**, 13—32.
- PESCH, K. u. E. KRÄMER: Der KTC-Blutagar, ein neuer Anreicherungs-nährboden für Diphtheriebakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **116**, 518 (1930).
- PETERS, B. A.: Alkalitreatment in Diphtherie and Scarlet Fever. *Lancet* **1927**, 213.
- Severe Diphtheria. An accessory treatment. *Lancet* **1930 II**.
- PETRUSCHKY: Erfolgreiche Versuche zur Entkeimung von Bacillenträgern durch aktive Immunisierung und die hygienischen Konsequenzen. *Dtsch. med. Wschr.* **38**, 1319 (1912).
- PFAUNDLER, M. v.: Zur Serumbehandlung der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1921**, Nr 25.
- Ergebnisse von Münchener Diphtherie-Schutzimpfungen. *Münch. med. Wschr.* **1931**, Nr 29.
- u. PH. ZOELCH: Schutzimpfen oder nicht? *Klin. Wschr.* **1928**, 577.
- PIEPER, E.: Untersuchungen über die Ubiquität der Diphtheriebacillen und die Einwirkung der sozialen Lage auf die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 192.
- PLANTEYDT-DORREPAAL, M. J.: Über Diphtherieimmunität. *Nederl. Mschr. Geneesk.* **14**, Nr 9, 475 (1927). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **21**, 783 (1928).
- PLATOU: Antitoxin in Diphtheria. A comparative Study of the usual Methods of Administration with the intraperitoneal Methode. *Arch. of Pediatr.* **40** (1923).
- PLESKÓ, L.: A GOVER-HARDMAN-féle laryngoscopiás szivás (suction) gégediphtheriánál. *Orv. Hetil. (ung.)* **1931**, Nr 27.
- POCKELS, W.: Diphtheriebacillen im Liquor. *M Schr. Kinderheilk.* **49**, 394 (1931).
- Diphtherieimmunisierung per os. *Klin. Wschr.* **1925**, 1454.

- POCKELS, W.: Zur Kritik der heute meist verwandten aktiven Immunisierungsmethoden gegen Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **14**, 564 (1929).
- Neue Erfahrungen mit der Diphtherie-Schutzimpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **2**, 48 (1930).
- Untersuchungen über die percutane Anwendung von Diphtherieschutzmitteln. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 24.
- PÖTTER, A.: Die Diphtheriebekämpfungsmaßregeln in Leipzig. *Münc. med. Wschr.* **63**, 1419 (1916).
- POLANO, O.: Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. *Z. Geburtsh.* **53**, 456 (1904).
- POLETTI, P.: Intossicazione difterica e lesioni muscolari. *Riv. Clin. pediatr.* **25**, No 9 (1927).
- Sulla patogenesi della paralisi difterica. *Riv. Clin. pediatr.* **28**, No 1 (1930).
- POLLAND, R.: Isolierte Diphtherie der Harnröhrenmündung bei einem Kinde. *Dermat. Z.* **34**.
- PONDER, C.: The examination of diphtheria specimens; a new technique of staining with toluidin blue. *Lancet* **1912 II**, 22.
- PONOMAREFF, A. W. et S. METALNIKOV: Quelques conditions de l'action sur l'organisme des sérums antidiphthérique et antidysentérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97 II**, 505 (1927).
- POSPISCHILL, D.: Über Diphtherietherapie. Versuche einer Behandlung der schwersten Fälle mit Adrenalin-Kochsalz-Infusionen. *Wien. klin. Wschr.* **1908**.
- Von den akut-infektiösen Respirationsstenosen der Kinder. *Jb. Kinderheilk.* **1926**, H. 8, Beih.
- POWELL, H. M.: A biological study of the diphtheria bacillus. *Amer. J. Hyg.* **3**, 109 (1923).
- PRICE and MACKENZIE: *Heart* **3**, 233 (1912).
- PRIESTLEY, H.: An attempt to differentiate the diphtheroid group of organisms. *Proc. roy. Soc. Med.* **5**, path. sect., 46 (1911/12).
- PRIGGE, R.: Experimentelle Untersuchungen über die „negative Phase“ der Diphtherieimmunität. *Med. Klin.* **1931**, Nr 12.
- PRIP, H.: Über Diphtheriebacillen bei Rekonvaleszenten nach Diphtherie. *Z. Hyg.* **36**, 283—298 (1901).
- PROGULSKI, ST. u. FR. REDLICH: Über Diphtherieimmunisierung mit Diphtherietoxoid. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 284.
- PRZEWSKI, W.: Beitrag zur Kenntnis der Morphologie und Biologie der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **65**, 5 (1912).
- RAKUZIN-FLIEHER: Über das Adsorptionsverhalten und einige andere Eigenschaften des Diphtherieheilsérum. Eine neue Methode zur Darstellung von reinem Diphtherieantitoxin. *Z. Immun.forschg* **39**, 193 (1924).
- RAMON, G.: La floculation dans les mélanges de toxine de serum antidiphthérique. *Ann. Inst. Pasteur* **37**, 1001 (1923).
- Les anatoxines. *Acad. Sci.*, 22. April 1924.
- Sur la toxine et sur l'anatoxine diphthériques. Pouvoir floculant et propriétés immunisantes. *Ann. Inst. Pasteur* **38**, 1 (1924).
- La nature de l'anatoxine. *C. r. Soc. Biol. Paris*, 23. Mai **1925**.
- Sur l'anatoxine diphthérique et sur les anatoxines en général. *Ann. Inst. Pasteur* **39**, 1 (1925).
- La nature de l'anatoxine diphthérique. *Presse méd.* **43**, 720 (1925).
- L'anatoxine diphthérique. Étude expérimentale. *J. Méd. franç.* **1926**.
- Sur la spécificité et la signification du phénomène de floculation dans les mélanges toxine-antitoxine diphthériques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97 II**, 538 (1927).
- À propos de la vitesse de floculation du sérum antidiphthérique vis à vis de la toxine spécifique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97 II**, 635 (1927).
- L'anatoxine diphthérique. Ses propriétés. Ses applications. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 959 (1928).
- Sur l'affinité de l'antitoxine diphthérique pour l'antigène spécifique (toxine ou anatoxine). *C. r. Soc. Biol. Paris* **10 I**, 31 (1930).
- L'anatoxine diphthérique dans son application a l'immunisation active de l'homme et a la prophylaxie de la diphthérie. *Ann. Inst. Pasteur* **45**, 291 (1930).
- À propos de la production et des propriétés de l'antitoxine diphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104 I**, 842 (1930).

- RAMON, G.: Über das Diphtherie-Anatoxin. Immunität usw. **1**, 313.
- Essais comparatifs d'immunisation active de l'homme au moyen d'échantillons d'anatoxine de valeur différente. Presse méd. **1930**, 1632.
- A. BESSEMAN et F. DE POTTER: Le développement de certains anticorps au cours de l'hyperimmunisation du cheval par l'anatoxine diphthérique. C. r. Soc. Biol. Paris **104 I**, 35 (1930).
- R. DEBRÉ, M. MOZER et G. PICHOT: Valeur et durée de l'immunité conférés par l'anatoxine diphthérique. Presse méd. **1930**, 303.
- — — — — Persistance et valeur de l'immunité antitoxique chez les sujets vaccinés au moyen de l'anatoxine diphthérique. Presse méd. **1930**, 841.
- — — — — Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphthérique. Ann. Inst. Pasteur **45**, 326 (1930).
- P. DESCOMBEY et P. VALOT: Sur la baisse du pouvoir antitoxique provoquée chez l'animal producteur de sérum antidiphthérique au moyen des substances non spécifiques. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 786.
- et E. GRASSET: La réaction de flocculation et le dosage du pouvoir anatoxique du sérum antidiphthérique purifié. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 436 (1926).
- — — — — Sur l'immunité antitoxique par voie buccale, chez l'animal d'expérience. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1405 (1926).
- et CH. ZOELLER: Essais d'immunisation antitoxique, active et passive, par voie buccale chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1409 (1926).
- — — — — Les „vaccins associés“ par union d'une vaccin microbien (TAB) ou par mélange d'anatoxines. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 106 (1926).
- — — — — De l'immunisation antitoxique par voie nasale chez l'homme et du mécanisme de l'immunisation occulte. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 757 (1927).
- RANKE, H. v.: Zur Serumtherapie, insonderheit über die Wirkung des BEHRINGSchen Serums bei der sog. septischen Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **41** (1896).
- REICHE, F.: Die Hamburger Diphtherieepidemie 1909—1914. (Epidemiologisches und Klinisches.) Z. klin. Med. **81**, 199 (1914).
- Verleiht die Diphtherie Immunität? Münch. med. Wschr. **71**, 14 (1924).
- u. E. REYE: Über die Höhe der Antitoxindosen bei Behandlung der Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 28, 1182.
- REITER, H.: Versuche über perorale Immunisierung. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 946.
- Zur Bedeutung der „stummen Infektion“. Klin. Wschr. **1928**, Nr 46.
- Infektionskinetik, stumme Infektion und Immunität. Immunität usw. **2** (1929/30).
- u. M. SOLDIN: Versuche einer prophylaktischen Immunisierung auf peroralem Wege. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1337.
- RENAULT, J. et P. P. LÉVY: L'immunisation antidiphthérique par le vaccin T. A. hyperneutralisé. Bull. Acad. Méd. Paris **91**, 255 (1924).
- — — — — et A. PLICHET: Traitement des paralysies diphthériques par des mélanges hyperneutralisés de toxine et d'antitoxine diphthériques. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **22** (1924).
- RENAUX: Sur la flocculation de la toxine diphthérique par le sérum antidiphthérique. C. r. Soc. Biol. Paris **90 I**, 964 (1924).
- REYES, C.: Sulla vitalità del bacillo della difterite fuori dell'organismo e sulla possibile propagazione di esso attraverso l'aria. Ann. Igiene sper. **5**, 501. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **19**, 886 (1895).
- REYMANN, C. G.: Untersuchungen über die Eiweißfraktionen im Serum diphtherieimmunitierter Pferde, nebst anderen, die Immunisierung betreffenden Verhältnissen. Z. Immun.forschg **39** (1924).
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN: L'immunisation active du nourrisson contre la diphthérie. Presse méd. **1926**, 918.
- — — — — Fréquence de la diphthérie chez le nourrisson. Presse méd. **1927**, 248.
- — — — — Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1928**, No 1.
- RIEBOLD, G.: Der gegenwärtige Stand der Diphtheriefrage. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 38, 1204; Nr 39, 1232.
- RIEMSDIJK, VAN: Über die bakteriologische Diphtheriediagnose und die große Rolle, welche Bacillus Hofmann dabei spielt. Zbl. Bakter. I Orig. **75**, 232 (1915).
- Biologisch-epidemiologische Gedanken über die Frage der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen. Z. Hyg. **82**, 29 (1916).

- RIEMSDIJK, N. VAN: Über die Lebensdauer der Diphtheriebacillen am Wattetupfer. *Z. Hyg.* **103**.
- RIST: Sur la pathogénie de certaines paralysies diphther. *Rev. mens. Mal. Enf.* **1904**.
- RITTER, S.: Zur öffentlichen Diphtheriebekämpfung. *Arch. Kinderheilk.* **65**.
- ROGER, H. et R. BAYEUX: Sur le rôle de la toxine diphthérique dans la formation des fausses membranes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **49** (1897).
- ROHMER, P.: 83. Verslg dtsch. Naturforsch. Karlsruhe 1911. *Ref. Jb. Kinderheilk.* **74**, 570.
- Neuere Untersuchungen über den Diphtherieherztod. *Jb. Kinderheilk.* **76** (1912).
- Elektrokardiographische Untersuchungen über den Diphtherieherztod. *Z. exper. Path. u. Ther.* **1912**, H. 3.
- Der Diphtherieherztod (Sammelreferat). *Berl. klin. Wschr.* **1917**.
- Über die Diphtherieschutzimpfung nach v. BEHRING. *Erg. inn. Med.* **16** (1918).
- ROLLESTON: Diphtherie paralysis. *Arch. of Pediatr.* **1913**.
- ROSENBAUM, S.: Postdiphtherische Gaumensegellähmungen im Säuglingsalter. *Mshr. Kinderheilk.* **23** (1922).
- ROSLING, E.: Zur Kritik der HIRSZFELDSchen Hypothese über den genetischen Zusammenhang zwischen Blutgruppe und SCHICKScher Reaktion. *Z. Immun.forschg* **59** (1928).
- Über den Einfluß der Blutgruppe und des Geschlechts auf das Vorkommen und den Verlauf der Diphtherie. Nebst einigen Beobachtungen über Altersverschiebung der Blutgruppenverteilung in der normalen Bevölkerung. *Acta path. scand. (Københ.)* **6** (1929).
- Über erblich bedingte Unterschiede in bezug auf die Fähigkeit des Menschen, Antitoxin zu produzieren. *Z. Abstammgslehre* **52** (1929).
- Das Verhalten der SCHICKSchen Reaktion bei Diphtheriepatienten vor, während und nach der Krankheit. *Z. Immun.forschg* **60**, 269—289 (1929).
- Die Schickreaktion und ihre Bedeutung. *Seuchenbekämpfung* **7** (1930).
- ROUX, E.: La sérumthérapie de la diphthérie. *Bull. méd.*, 29. Dez. **1894**.
- Sur la sérum-thérapie de la diphthérie. *Congr. internat. Hyg. et Démog. C. r. Budapest* **2**, 188 (1894).
- et A. YERSIN: Contribution à l'étude de la diphthérie. *Ann. Inst. Pasteur* **2**, 629 (1888).
- — Contribution à l'étude de la diphthérie (2. mémoire). *Ann. Inst. Pasteur* **3**, 273 (1889).
- — Contribution à l'étude de la diphthérie (3. mémoire). *Ann. Inst. Pasteur* **4**, 385 (1890).
- RÖMER, P. H.: Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. *Berl. klin. Wschr.* **42**, 201 (1901).
- Weitere Studien zur Frage der intrauterinen und extrauterinen Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Nachkommen. *Beitr. exper. Ther.* **1905**, H. 9, 18.
- Über den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. *Z. Immun.forschg* **3**, 208 (1909).
- Bakteriologische Diphtheriestudien. *Berl. klin. Wschr.* **1914**, Nr 11, 503.
- u. TH. SAMES: Zur Bestimmung sehr kleiner Mengen Diphtherieantitoxins. *Z. Immun.forschg* **3**, 344 (1909).
- u. R. SOMOGYI: Eine einfache Methode der Diphtherieserumbewertung. *Z. Immun.forschg* **3**, 433 (1909).
- RUDDER, B. DE: Das Durchsuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen. *Erg. inn. Med.* **32** (1927).
- Diphtherie und soziales Milieu. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 10.
- Diphtherie und Stenosenwetter. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 2095.
- Weitere Untersuchungen zum Problem des Stenosenwetters. *Mshr. Kinderheilk.* **44** (1929).
- Luftkörperwechsel und atmosphärische „Unstetigkeitsschichten“ als Krankheitsfaktoren. *Erg. inn. Med.* **36** (1929).
- Zum Problem der Diphtheriepathomorphose. *Münch. med. Wschr.* **1931**, Nr 30.
- SALGE, B.: Über den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. *J. Kinderheilk.* **60**, 1 (1904).
- SALKOWSKI, E.: Ein Beitrag zur Frage der chemischen Natur der Toxine und Antitoxine. *Biochem. Z.* **132**, 84 (1922).
- SALOMONSEN, C. J. u. Th. MADSEN: Om Forskjelligheder i Serums antidifteriske Styrke hos aktivi immuniserede Heste. *Nord. med. Ark. (schwed.)* **8**, 1 (1897). *Festb. AXEL KÆY.*

- SATO, K.: Untersuchungen über die Wirkung des Diphtherieheilserums auf die experimentelle Kaninchendiphtherie. *Z. Immun.forschg* **34** (1922).
- Vergleichende Untersuchungen über den Heilwert hochwertiger und niederwertiger Diphtheriesera. *Z. Immun.forschg* **35** (1922).
- SAYNISCH, N. u. W. GEORGEN: Ein Fall von Diphtherie der Harnröhre. *Z. Urol.* **1927**, Nr 9.
- SCAMMAN, CL. L. and A. S. POPE: Diphtheria immunization in Providence. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 563 (1927).
- SCHABER, H.: Diphtheriefälle der Universitätskinderklinik 1915—30 und ihre Therapie. *Münch. med. Wschr.* **1931**, Nr 30.
- SCHAEFFER, H.: Versuche über Abtötung von Diphtheriebacillen durch Optochin und Eucupin. *Berl. klin. Wschr.* **53**, 1041 (1916).
- SCHANZ, F.: Die bakteriologische Diagnose der Diphtherie. *Berl. klin. Wschr.* **57**, 210 (1920).
- SHELLER, R.: Beiträge zur Diagnose und Epidemiologie der Diphtheritis. *Zbl. Bakter. Orig.* **40**, 1—31 (1906).
- SCHICK, B.: Über Diphtherieimmunität. *Verh. Verslg Ges. Kinderheilk. Naturforsch. Wiesbaden* **27**, 212 (1911).
- Die Diphtherietoxin-Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Diphtherieheilserinjektion. *Münch. med. Wschr.* **60**, 2608 (1913).
- Über cutane Hautreaktionen mittels Diphtherietoxin zum Nachweis der Diphtherieimmunität. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 29.
- Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Dtsch. Ges. Kinderheilk. Dresden* 1931.
- K. KASSOWITZ u. P. BUSACCHI: Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen. *Z. exper. Med.* **4** (1914).
- SCHIFF, F.: Über die ungleiche Beteiligung der Geschlechter an akuten Infektionskrankheiten. *Med. Klin.* **1924**, Nr 40.
- SCHLOSSMANN, A.: Über die Vermeidung operativer Eingriffe (Tracheotomie und Intubation) bei der Behandlung des Croup. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 28.
- SCHMID, A. u. E. PFLANZ: Über das Verhalten der Frauenmilch zum Diphtherietoxin. *Wien. klin. Wschr.* **9**, 955 (1896).
- SCHMIDT, H.: Die Methoden der Wertbestimmung von Diphtherietoxin und Antitoxin. *Z. Kinderheilk.* **39**.
- Zur Epidemiologie der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 45.
- Über den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie gravis. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 43.
- u. W. SCHOLZ: Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherietoxin- und -Antitoxingemischen. I. und II. *Arch. f. Hyg.* **95**.
- S.: Sur le titrage du sérum antidiphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 105 (1923).
- Remarques sur la technique de titrage du sérum antidiphthérique d'après la méthode de Ramon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 1178 (1924).
- Metallsalze und Antikörper. *Z. Immun.forschg* **4**, 51 (1925).
- Sur l'emploi de l'anatoxine et du tapioca dans l'immunisation. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 606 (1926).
- Le phénomène de flocculation des toxines diphthérique et tétanique vis à vis de leurs antitoxines. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 63 (1928).
- Die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Toxin und Antitoxin bei fraktionierter Sättigung (Diphtherie und Tetanus). *Z. Immun.forschg* **59**, 82 (1928).
- Préparation et innocuité de l'anatoxine diphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 877.
- Rôle des divers sels dans la réaction entre toxine et antitoxine diphthériques. Action sur le phénomène de Bordet-Danysz. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103 I**, 106 (1930).
- Sur l'avidité de l'antitoxine diphthérique „naturelle“. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103 I**, 1299 (1930).
- L'effet immunisant du cuti-vaccin antidiphthérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 1351 (1930).
- u. K. BERTHELSSEN: Die Ausflockungsgeschwindigkeit des Diphtherie- und Tetanusantitoxins bei beide Immunstoffe enthaltendem Sera. *Z. Immun.forschg* **61**, 277 (1929).
- SCHMITZ, K. E. F.: Verwandlungsfähigkeit der Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **77**, 369 (1916).

- SCHMITZ, K. E. F.: Zur Umwandlungsfrage der Diphtheriebacillen. *Berl. klin. Wschr.* **54**, 133 (1917).
- Über die Gramfestigkeit der Diphtheriebacillen und ihre theoretische und praktische Bedeutung. *Berl. klin. Wschr.* **54**, 136 (1917).
- Nochmals über die Alkoholfestigkeit der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen. *Berl. klin. Wschr.* **55**, 304 (1918).
- SCHOEDEL, J.: Diphtheriebacillen in der Nase des Neugeborenen und älteren Säuglings. *Jb. Kinderheilk., III. F.* **96**, 273—278 (1921).
- SCHÖNBERGER, M.: Beitrag zur Frage der Dissoziation von Diphtherietoxin-Antitoxingemischen. *Z. Kinderheilk.* **41**, 546 (1926).
- SCHÖNE, CH.: Untersuchungen zur Frage der Immunisierung gegen Diphtherie mit Toxin-Antitoxingemischen. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 724.
- SCHOLZ, G.: Über einen Fall von anaphylaktischem Shock. *Med. Klin.* **1922**.
- W.: Nachweis und Austitrierung antitoxischer Sera. *Zbl. Bakter. Orig.* **92**, 434 (1924).
- SCHOTTELIUS, M.: Über das Wachstum der Diphtheriebacillen in Milch. *Zbl. Bakter. I* **20**, 897 (1896).
- SCHRADER, E.: Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen. *Erg. Hyg.* **3**, 43—112 (1919).
- SCHÜRER, J.: Über Diphtheriedisposition und -Immunität. *Z. exper. Med.* **10** (1920).
- SCHWARTZ, A. B. and F. R. JANNEY: The comparative value of toxoid and other agents in the immunization of the preschool child against diphtheria. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 504 (1930).
- SCHWENTKER, F. and W. NOEL: The circulatory failure of Diphtheria. I., II., III. *Bull. Hopkins Hosp.* **46** (1930).
- SCHWERINER, F.: Diphtheriebacillenträger und systematische Diphtheriebekämpfung. *Z. Hyg.* **88**, 222—233 (1919).
- SCHWONER, J.: Über die hämolytische Wirkung des LOEFFLERSchen Bacillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **35**, 608 (1904).
- SCOTT, W. M.: Agglutination reactions of diphtheria bacilli. *Rep. public Health and Med. Subjects Nr 22. Ministry of Health, London 1923.*
- SDRAWOSMISSLOW, W. N. u. N. E. KUTROMIN: Über die fermentative Methode der Diphtherietoxinerhaltung in vitro. *Z. Immunforschg* **54**.
- SDRAWOSMYSSLOFF, W. M.: Die Eigenschaften 14 Jahre alten Diphtherietoxins. *J. exper. Biol. a. Med.* **2** (1925).
- SDRODOWSKI, P. u. H. BRENN: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mittels Anatoxin. *Z. Bakter. I* **97**, 125 (1926).
- E. u. K. CHALAPINA: Studien über Diphtherieanatoxin. *Zbl. Bakter.* **101**, 350; **103**, 200 (1927).
- SEARS, W. F.: Further observations on the Schick test and T.A. immunization against diphtheria in the city of Auburn. *Amer. J. publ. Health* **1924**, 210.
- Can diphtheria be eliminated? *Amer. J. publ. Health* **1925**, 98.
- SEGRE, R.: La Vaccinazione antidifterica per via nasale. *Minerva med.* **46**, 741 (1930).
- SEIFERT, E.: Erfahrungen mit der Tracheotomia inferior bei kindlicher Larynxdiphtherie. *Z. Chir.* **49** (1928).
- SELIGMANN, E.: Über Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **72**, 127 (1913).
- Über Diphtherieimmunität. *Z. Hyg.* **87**, 243—268 (1918).
- Die Diphtherie in Berlin. *Z. Hyg.* **92** (1921).
- Diphtherie und soziale Lage. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 12.
- Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach einjähriger Durchführung in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 27.
- Die Diphtherieschutzimpfung in Nordamerika. *Dtsch. med. Welt* **1929**, Nr 50, 51.
- Weitere Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 3.
- Vergleichende Untersuchungen zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 37.
- SELTSMANN, L.: Ist die Häufigkeit der Serumexantheme von der Jahreszeit abhängig? *Jb. Kinderheilk.* **129**, H. 3/4 (1930).

- SHATTOCK, Sg.: Experimental observations on some cases of diphtheria with a note on the division of the bacillus. *Trans. path. Soc. Lond.* **46**, 258 (1895).
- SHAW, H. L. K. and W. E. YOULAND: Schick reaction in infants. *Amer. J. Obstetr.* **74**, 558 (1916).
- SIEBERT, W.: Zur Frage des Entstehens diphtherischer Zirkulationsstörungen. *Erg. inn. Med.* **13** (1914).
- SIEGERT, F.: 4 Jahre vor und nach der Einführung der Serumbehandlung der Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **52** (1900).
- Zum Problem der Diphtherieübertragung. *Erg. inn. Med.* **24** (1923).
- SIEGL, I.: Zur Bedeutung der negativen Phase bei der Diphtherie. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 1322.
- Beobachtungen bei spontan geheilten Diphtherieerkrankungen. *Arch. Kinderheilk.* **2**, H. 3, 88 (1929).
- Über das Auftreten einer negativen Phase nach kleinen Diphtherietoxindosen. *Arch. Kinderheilk.* **88**, 95 (1929).
- Über Diphtherieerkrankungen durch negative Antitoxinschwankungen. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1632.
- Diphtherieschutzimpfung. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 7.
- Zur Frage des Auftretens einer negativen Phase bei der Diphtherieschutzimpfung. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1054.
- Über die Ursachen der negativen Dispositionsschwankungen bei der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **91**, 33 (1930).
- u. KURT HASSMANN: Zur Diphtherieprophylaxe mit der Schutzsalbe von LÖWENSTEIN. *Arch. Kinderheilk.* **91**, H. 1/2 (1930).
- SIMCHEN u. WILTSCHKE: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. *Z. Hyg.* **104**, 612 (1925).
- SMITH, J. F.: The isolation of *B. diphtheriae* by means of a simple medium containing potassium tellurate. *J. of Path.* **19**, 122 (1914/15).
- A study of diphtheria bacilli with special reference to their serological classification. *J. of Hyg.* **22**, 1 (1923).
- S. C.: Observations on the Heart in Diphtheria. *J. amer. med. Assoc.* **77** (1921).
- TH.: Über Fehlerquellen bei Prüfung der Gas- und Säurebildung bei Bakterien und deren Vermeidung. *Z. Bakter. I* **22**, 55 (1897).
- Degrés of susceptibility to diphtheria toxin among guineapigs; transmission from parents to offspring. *J. med. Res.* **13**, 341 (1904/05).
- The degree and duration of passive immunity to diphtheria toxin transmitted by immunized female guinea-pigs to their immediate offspring. *J. med. Res.* **16**, 359 (1907).
- Active immunity produced by so-called balanced neutral mixtures of diphtheria toxin and antitoxin. *J. of exper. Med.* **11**, 241 (1909).
- and E. L. WALKER: Comparative study of forty-two cultures of diphtheria bacilli and of four cultures of pseudodiphtheria bacilli from different localities in Massachusetts. *Ann. Rep. State Board of Health Mass.* **28**, 659 (1897).
- and KAUFMANN: The precipitin test in the detection of bacterium diphtheriae. *J. Labor. a. clin. Med.* **7** (1922).
- SMITS, E.: Diphtherie-immuniteit bij Javanen, reactie van Schick. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **66**, 5, 634 (1926).
- SOLDIN, M.: Zur Beurteilung der Diphtherieschutzimpfung mit TAF. nach H. SCHMIDT. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1208.
- SOLTMANN: Serumbehandlung der Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1895**.
- SORDELLI et R. SERPA: Titrage du sérum antidiphthérique par la méthode de Ramon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91 II**, 1043 (1924).
- A. and S. SERPA: Vaccinacion antidifterica. *Rev. Inst. bacter. Buenos Aires* **4**, 121 (1925).
- SORRENTINO, C.: Ricerche sulla influenza dei raggi ultra-violetti nella reazione di Schick. *Pediatria* **39**, No 11 (1931).
- Il contenuto antidiftero-tossico nel sangue del neonato normale e di quello nato da madre trattata con anatossino di Ramon. *Pediatria*, 15. Aug. **1931**.
- SPIEGELBERG: Diphtheriebacillen beim Geflügel. *Zbl. Bakter. I Orig.* **75** (1915).

- SPRANGER, H.: Der Einfluß der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung des Diphtherieantitoxins auf die Morbidität, Mortalität und Letalität der Diphtherie. Veröff. Med.verw. **24**, H. 3 (1927).
- STARCK, v.: Zur Diphtherie-Heilserumbehandlung. Med. Klin. **1921**, 332.
- STECHER: Amer. Heart **4**, 545, 715 (1929).
- STELLA, DE: La rhinite diphthérique expérimentale. Arch. internat. Laryng. etc. **16**, 970 (1903).
- STEWART, CH. A.: Anaphylactic reactions following administration of serums to children previously immunized against diphtheria. J. amer. med. Assoc. **86**, 113 (1926).
- STOELTZNER, M.: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 1.
- STOLTENBERG, J.: Neues Färbungsverfahren für die Diphtheriebacillen. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 309.
- STONE, RUTH: Fixation reaction with types of Bacillus diphtheriae. J. inf. Dis. **34**, 312 (1924).
- STRASSMANN, FR.: Tod durch Heilserum. Berl. klin. Wschr. **1896**, Nr 23.
- STROE, A., J. BAZGAN et M. JORDANESCO: Le traitement des formes graves de la diphthérie par les serums antidiphthériques et antigangraeneux. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25** (1931).
- SUDECK, P.: Über das Vorkommen von diphtherieähnlichen Bacillen in der Luft. Festschrift zur Feier des 80jährigen Stiftungsfestes des ärztlichen Vereins zu Hamburg 1896. Ref. Zbl. Bakter. **23**, 552.
- SUDSUKI, K.: Über die Pathogenese der diphtherischen Membranen. Beitr. path. Anat. **29** (1901).
- SÜDMERSEN, H. J. and A. T. GLENNY: Immunity of guinea-pigs to diphtheria toxin and its effect upon the offspring. J. of Hyg. II. **11**, 423 (1911); III. **12**, 64 (1912).
- SYDOW, FR.: Beiträge zur Geschichte der Tracheotomie. Münch. med. Abh. München 1896.
- SZARKA, VILMA: Vulvitis gyermek mint diphtheria bacillus-gazdák. Orv. Hetil. (ung.) **70**, 1194 (1926).
- SZÉL, T.: A diphtheriamortalitás története és a diphtheria országos statistikájának egyéb szábályszeriségei. Népegészségügy (ung.) **1930**, Nr 22, 23.
- SZIRMAI, F.: Über Diphtherie. I. Über die Ursachen und die Verhütung der Diphtheriesterblichkeit. Jb. Kinderheilk. **128** (1930).
- Über Diphtherie. II. Über die maligne Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **130** (1930).
- Über Diphtherie. III. Erfahrungen über die Schickreaktion und über die aktive Immunisierung. Jb. Kinderheilk. **132** (1931).
- Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen des Heilwertes der Diphtheriesera. Arch. Kinderheilk. **94** (1931).
- TALLIAFERRO, W. H.: The results of Schick test in Tela, Honduras. J. prevent. Med. **2**, 213—217 (1928).
- TALLO, F. e A. LO PRESTI: Resistenze vitale e modificazioni biologiche del bacillo del la difterite nell'ambiente. Gli animali come portatori di virus difterico. Boll. Ist. sieroter. milan. **7**, 645 (1928). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **94**, 291 (1928).
- TESTI: Azione dei geli e disgeli alternati sulla vitalità e virulenza di alcuni batteri patogeni. Riforma med. **1902**, No 41. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **33**, 17 (1902).
- TEZNER, O.: Die Beeinflussung der PIRQUETSchen und SCHICKSchen Probe durch das Nirvanolexanthem. Mschr. Kinderheilk. **47** (1930).
- THIELE, H.: Diphtherieschutzimpfungen, Schickprüfungen und Bestimmung der Antitoxintiter im Serum. Arch. Kinderheilk. **94** (1931).
- THOMSEN, O. u. K. KARSTEN: Die Stärke der menschlichen Isoagglutinine und entsprechenden Blutkörperchenreceptoren in verschiedenen Lebensaltern. Z. Immun.forschg **63**, 67 (1929).
- THOMSON, F. H., E. MANN and H. MARINER: Metropolitan Asy. Bd. Ann. Rep. **1928/29**, 304.
- THURN: Über die Lebensfähigkeit an Objektträgern angetrockneten Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **74**, 81 (1914).
- TJADEN: Die Diphtherie als Volksseuche und ihre Bekämpfung. Dtsch. Arch. klin. Med. **89**, 292 (1907).
- TOLLE, D. M.: Croup: an analysis of three hundred and forty-four cases. Amer. J. Dis. Childr. **1930**, 954.

- TOMCSIK, I.: A diphtheria elleni védekezés mai állása. Orvosképzés (ung.) **19**, 1, 2 (1929).
- TOOMEY, J. A. and H. AUGUST MYRON: Reactions following administration of diphtheria antitoxin and toxin-antitoxin: results of desensitization J. prevent. Med. **4**, Nr 4 (1930).
- TRAMBUSTI, B.: Le terminazioni, nervose dei muscoli striati nella intossicazione difterica. Arch. di Biol. **1927**.
- TROUSSEAU et RAMON: De la diphthérie cutanée. Arch. gén. Méd. **1830**, 23.
- ULRICH, O.: Schickreaktionen und aktiver Diphtherieschutz. Med. Welt **1929**, 1647.
- URBANITZKY, E.: Über Diphtherieprophylaxe in geschlossenen Anstalten mittels Diphtherieschutzsalbe nach LÖWENSTEIN. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 32.
- URBANTSCHITSCH, E.: Über einen Fall von Dauerausscheidung von Diphtheriebacillen durch mehr als 14 Jahre. Tod durch eiterige Meningitis mit positivem Diphtheriebefund. Wien. med. Wschr. **1921**, 804.
- USCHINSKY, N.: Über Diphtheriekulturen auf eiweißfreier Nährlösung. Zbl. Bakter. I **21**, 146 (1897).
- USTVEDT, Y.: Ist die Serumkrankheit Anaphylaxie? Ref. Zbl. Kinderheilk. **10** (1921).
- UTHEIM, KIRSTEN: Underskolser over difteribacillens virulens hos difterirekonvalescenter. Norsk Mag. Laegevidensk. **79**, 678 (1918).
- VALENTIN, J.: Über aktive Diphtherieimmunisierung. Dtsch. med. Wschr. **11**, 441 (1929).
- VARDON, A. C.: Diphtheria bacillus carriers in a mixed indian population. Indian J. med. Res. **11**, 611—620 (1923).
- VARILE, B.: Ein Fall von Praeputiumdiphtherie. Pediaatria **36**.
- VERDOUX, E.: L'Angine diphthérique maligne. Thèse de Paris **1912**.
- VIERECK: Dritte Mitteilung über v. BEHRINGS neues Diphtherieschutzmittel. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 978.
- VINCENT, H., M. PILROD et CH. ZOELLER: Sur l'intradermoréaction à la diphthérotoxine (réaction de Schick). C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 527 (1922).
- WALBUM, L. E.: Studien über die Bildung der bakteriellen Toxine. II. Diphtherietoxin. Biochem. Z. **130**, 25 (1922).
- Studien über die Bildung des Diphtherietoxins. Biochem. Z. **136**, 601 (1923).
- et J. R. MÖRCH: L'importance des sels métalliques dans l'immunisation et en particulière dans la production de l'antitoxine diphthérique et de l'agglutinine pour le B. Coli. Ann. Inst. Pasteur **37**, 396 (1923).
- WASSERMANN, A.: Über die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Z. Hyg. **19**, 408 (1895).
- u. FICKER: Über die Verwendung von frischem unabgebautem Toxin zur Herstellung und Prüfung von Diphtherieantitoxin. Z. Hyg. **96**, 1 (1922).
- WATSON, WALLACE: The concentration of diphtheria toxin by acid precipitation. J. of Path. **27**, 289 (1924).
- WEAVER, G. H.: The virulence of diphtheria bacilli from diphtheria patients and diphtheria carriers. J. inf. Dis. **20**, 125 (1917).
- and J. T. MURCHIE: Contamination of the hands and other objects in the spread of diphtheria; observations on secondary infections in hospitals for contagious diseases. J. amer. med. Assoc. **73** (1921).
- WEICHARDT, W.: Die Verbreitung der Diphtherie durch leblose Objekte. Inaug.-Diss. Breslau 1900, 29 S.
- u. M. PAPE: Dauerträger und Dauerträgerbehandlung bei Diphtherie. Erg. inn. Med. **11**, 754 (1913).
- WEINFELD, G. F. and M. COOPERSTOCK: Comparative effects of diphtheria toxoid and toxin-antitoxin as immunizing agents. Amer. J. Dis. Childr. **38**, 35 (1929).
- WELCH, W. A.: The treatment of Diphtheria with Antitoxin. Trans. Soc. amer. Physicians **10** (1895).
- WELFORD, TURNER: Tracheo-bronchial diphtheria. Amer. J. Dis. Childr. **37**, Nr 5, 944 (1929).
- WERNICKE, E.: Über die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherieimmunität bei Meerschweinchen. Festschrift zur 100jährigen Stiftungsfeier des medizinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelm-Instituts Berlin, 1895. S. 525.

- WESBROOK, F. F., L. B. WILSON and O. McDANIEL: Studies on the distribution of certain varieties of the diphtheria bacillus. *Publ. Health, Rep. and Pap. Amer. P. Health Assoc.* **25**, 546 (1899).
- — — Studies upon the distribution of certain varieties of the diphtheria bacillus. *J. Boston Soc. med. Sci.* **4**, 75 (1900).
- WHITE, B. and E. ROBINSON: Effect of exposure to low temperatures on diphtheria toxin-antitoxin mixture. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1675 (1924).
- WIDERHOFER, H. v.: Über 100 mit BEHRINGS Heilserum behandelte Fälle. *Dtsch. med. Wschr.* **1895**, Nr 2.
- WIDOWITZ, P.: Das Puppenauge, ein Symptom der postdiphtherischen Lähmung. *Münch. med. Wschr.* **1921**, Nr 51.
- WIELAND, E.: Das Diphtherieheilserum, seine Wirkungsweise und Leistungsgrenze bei operativen Larynxstenosen. *Jb. Kinderheilk.* **57** (1903).
- WIEMER, O.: Das Diphtherieheilserum in Theorie und Praxis. *Leipzig. med. Bibliothek*, 105, 106.
- WIETHOLD, F.: Hypophysenuntersuchungen bei experimenteller Meerschweinchendiphtherie. *Frankf. Z. Path.* **27** (1922).
- WILDTGRUBE, F.: Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Diphtherieschutzimpfung. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 25.
- WILLIAMS, A. W.: Persistence of varieties of the bacillus diphtheriae and of diphtheria-like bacilli. *J. med. Res.* **8**, 833 (1902).
- WILTSCHKE, F.: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. I. Mitt. Über Bacillenträger. *Z. Hyg.* **104**, 370—376 (1925).
- u. H. SIMCHEN: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. II. Mitt. Über Infektion und Erkrankung bei Diphtherie. *Mshr. Kinderheilk.* **29**, 535 (1925).
- WITHERS, S. RANSOM and HUMPHRIES: Shortening the quarantine period for Diphtheria convalescents and carriers. *J. amer. med. Assoc.* **87** (1926).
- WOLFF-EISNER, A.: Die Bindungsverhältnisse der Organgewebe gegenüber Toxinen und deren Bedeutung. *Zbl. Bakter.* **I 47**.
- WRIGHT, J. H. u. H. C. EMERSON: Über das Vorkommen des Bacillus diphtheriae außerhalb des Körpers. *Zbl. Bakter.* **16**, 412 (1894).
- L. T.: The Schicktest with special reference to the negro. *J. inf. Dis.* **21**, 265, (1917).
- ZIKOWSKY: Beitrag zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit der Diphtherieschutzsalbe nach LÖWENSTEIN. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 9, 268.
- ZINGHER, A.: The pseudoreaction in the Schick test, its control. *J. amer. med. Assoc.* **66**, 1617 (1916).
- Further studies with the Schick test. *Arch. internat. Med.* **20**, 392 (1917).
- The active immunization of children under 18 months of age with diphtheriatoxin-antitoxin. *Arch. of Pediatr.* **35**, 489 (1918).
- Diphtheria preventive work in the public schools of New York City. *Arch. of Pediatr.* **38**, 336 (1921).
- Results of active immunization with toxin-antitoxin in the public schools of New York City. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1945 (1922).
- The Schick test performed in more than 150 000 children in public and parochial schools in New York. *Amer. J. Dis. Childr.* **25**, 392 (1923).
- Results of active immunization with the new mixture ($\frac{1}{10}$ L) of toxin-antitoxin in the public schools of New York City. *N. Y. State J. Med.* **24**, 49 (1924).
- Immunity results with diphtheria toxoid (modified toxin, anatoxin) and $\frac{1}{10}$ L+ mixtures of toxin antitoxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 462 (1925).
- and W. H. PARK: Immunity results obtained in schoolchildren with diphtheriatoxoid (modified toxin) and with $\frac{1}{10}$ L+ mixtures of TAT. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 383 (1924).
- ZINSSER, H.: A study of the diphtheria group of organisms; with special reference to fermentation reactions. *J. med. Res.* **17**, 277—89 (1907/08).
- ZISCHINSKY, H.: Über einen ungewöhnlichen Rachenbefund im Ablaufe der Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **132**, H. 1/2 (1931).
- ZOELCH, PH.: Über Diphtherieschutzimpfung. *Z. ärztl. Fortbildg* **1925**, 173.

- ZOELLER, CH.: L'intradermoréaction à l'anatoxine diphthérique ou anatoxi-reaction. La notion d'allergie dans la diphthérie. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 165 (1924).
- Transmission de l'immunité antidiphthérique du cobaye femelle à sa descendance. Presse méd. **1925**, 238.
- La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. Presse méd. **1926**, 659.
- et MANOUSSAKISS: Des rapports de l'anatoxi-reaction avec les germes diphthériomorphes. Presse méd. **39**, 648 (1925).
- et G. RAMON: La rhinovaccination antitoxique et en particulier antidiphthérique. Bull. Acad. Méd. Paris **26**, 28 (1927).
- ZSCHOKKE, O. u. H. SIEGMUND: Über Influenzacroup des Kindes. Jb. Kinderheilk. **100**.
- ZUCKERMANN, J.: The Schick test; one years institutional experience with its relation to passive and active immunization in diphtheria. N. Y. med. J. **102**, 808—810 (1915).

I. Einleitung.

Die Diphtherie in der Beleuchtung von BRETONNEAU¹. Historische Übersicht der Gestaltung der Diphtheriefrage von BRETONNEAU bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts.

Die eigentliche Geschichte der Diphtherie beginnt im Jahre 1821, als BRETONNEAU am 26. 6. in der „*Académie royale de Médecine*“ seine erste diesbezügliche Arbeit vorlas und der Krankheit den Namen „*Diphthérite*“ verlieh. Seinen zweiten und dritten Vortrag über dasselbe Thema hielt er noch in demselben Jahre und seine weltberühmte grundlegende Arbeit erblickte im Jahre 1826, also vor ungefähr 100 Jahren, das Tageslicht (Abb. 1). Es war ein glücklicher Gedanke von der *Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*, das Werk, das schon kaum erhältlich war, im Jahre 1927 ins Deutsche übertragen zu lassen und so dasselbe für jedermann zugänglich zu machen.

Die Rachendiphtherie beschäftigte bis BRETONNEAU nur mit geringem Erfolg die Autoren der ärztlichen Literatur; eine Ausnahme hiervon bildet S. BARD, Professor des New-Yorker *Kings-College*, der in einer im Jahre 1771 veröffentlichten Studie ein ziemlich gut umschriebenes Bild der Krankheit gibt und zuerst die *ätiologische Identität* der Rachen- und Kehlkopffektion betont. In dieser Arbeit, die mit einem halben Jahrhundert dem BRETONNEAUSCHEN Werk vorangeht, schreibt er nämlich folgendes:

„Bei der Untersuchung erschienen die Tonsillen geschwollen und ein wenig injiziert, mit vereinzelt weißen Flecken an der Oberfläche, die bei einigen so zunahmen, daß sie die ganze Oberfläche verdeckten und bei einigen war die Schwellung so hochgradig, daß sie den Racheneingang beinahe verlegte, aber dies, wenngleich eine häufige Erscheinung, vergesellschaftete sich nicht konsequent mit der Krankheit und bei anderen waren sämtliche anderen Symptome vorhanden, mit Ausnahme des zuletzt erwähnten. Der Atem war entweder gar nicht unangenehm, oder aber hatte einen Geruch wie ihn die Würmer verursachen und das Schlucken war gar nicht, oder nur wenig erschwert.“

„Diese Symptome, begleitet von nächtlichem Fieber, bestanden im Rachen 5—6 Tage lang, ohne auf die Umgebung überzugreifen, bei anderen meldeten sich binnen 24 Stunden Atembeschwerden, besonders während dem Schlafe und verschlechterten sich oft plötzlich so hochgradig, daß momentane Erstickung drohte. Meistens aber trat dies später auf, verschlechterte sich sukzessive, war nicht beständig,

¹ BRETONNEAU, P.: Die Diphtherie. Berlin: Julius Springer 1927.

der Kranke konnte Intervalle von 1—2 Stunden genießen, während derselben er erleichtert atmete, bis wieder erschöpfender Lufthunger auftrat, während desselben die Füllung der Lungen unmöglich schien, wie wenn die Luft nur durch einen zu engen Kanal zuströmen könnte¹.“

Wie wir sehen, beschreibt S. BARD ganz getreu das Bild der Diphtherie, natürlich mit einer anderen Nomenklatur und es ist wirklich zu bedauern, daß das Werk dieses verdienstvollen amerikanischen Arztes in Europa bis BRETON-

DES
INFLAMMATIONS SPÉCIALES
 DU TISSU MUQUEUX,
 ET EN PARTICULIER
DE LA DIPHTHÉRITE,
 OU
 INFLAMMATION PELLICULAIRE,
 CONNUE SOUS LE NOM DE CROUP, D'ANGINE MALIGNE, D'ANGINE
 GANGRÉNEUSE, ETC.

PAR P. BRETONNEAU,
 MÉDECIN EN CHEF DE L'HÔPITAL DE TOURS.

Two vols., with three of considerable capacity,
 elegantly bound in leather—uniform and bound
 by G. BROSSE.

A PARIS,

CHEZ CREVOT, LIBRAIRE-ÉDITEUR,
 RUE DE L'ÉCOLE-NOUVEAUE, n° 3, près l'église de St. André.

1826.

Abb. 1.

tense. Dieser Krankheit ging die Gingivitis diphth. der Königin *Hortense* voraus, bald darauf folgte, mit tödlichem Ausgang, die Erkrankung ihrer Mutter, der Kaiserin *Josephine* an Kehlkopfcroup, der sich im Anschluß an eine Rachendiphtherie entwickelt hatte. Und es ist zum Staunen, daß, obwohl diese Fälle unter der Aufsicht CORVISARTS standen, dennoch der ätiologische Zusammenhang zwischen denselben von den Ärzten jener Zeit nicht erfaßt wurde. Erst viel später, im Jahre 1855, im Januarheft des *Archiv général* wurde auf diesen Umstand von BRETONNEAU in einem offenen Briefe, den er anlässlich des an Diphtherie erfolgten Todes von BLACHES Sohn an BLACHE und GUERSANT

¹ Die Arbeit ist eingehend besprochen in JOHN RUHRÄHS Werk: *Pediatrics of the Past*. New York: Paul B. Hoeber 1925.

NEAU sozusagen unbekannt blieb. Über das Wesen der Krankheit wurde also schon von S. BARD der verhüllende Schleier ein wenig gelüftet, aber es mußte ein BRETONNEAU kommen, um mit seiner Genialität das pathologische Geschehen in seiner Gesamtheit zu erfassen.

Im Gegensatz zur Rachendiphtherie, beschäftigte der Croup laryngis schon seit langer Zeit intensiv die Ärzte.

Die Laryngitis crouposa war auf Grund der Arbeiten des schottischen Arztes FR. HOME (Edinburgh 1765) seit dem Ende des 18. Jahrhunderts ein ihrer Symptomatologie nach ziemlich bekanntes Krankheitsbild, ihr Wesen betreffend aber waren die Ärzte jahrzehntelang im unklaren. Hatte doch schon *Napoleon I* im Jahre 1807 mit dem internationalen Preisausschreiben den Zweck verfolgt, das Wesen der verheerenden Seuche zu klären und auf dieser Basis die Möglichkeit einer Therapie zu begründen. Was bewog den Kaiser zum Ausschreiben der Preisfrage? Der an Croup erfolgte Tod seines Neffen, des Sohnes der *Hor-*

richtete, hingewiesen. Dieser Brief wird von den Franzosen „*Testament scientifique*“ genannt.

Dabei wurde der ätiologische Zusammenhang zwischen Rachendiphtherie und Kehlkopfcroup oder besser: ihre ätiologische Identität von M. GHISI, Cremona schon im Jahre 1749 geahnt und wie wir sahen, von S. BARD im Jahre 1771 betont.

Die genannte internationale Preisfrage ließ Napoleon am 4. 6. 1807 ausschreiben. Der Termin lief am 1. 7. 1809 ab, es liefen insgesamt 83 Preisarbeiten ein und diese wurden einer eigens zu diesem Zwecke delegierten Kommission zur Beurteilung übergeben. Der Referent der Kommission, ROYER-COLLARD, überbrachte der Regierung in einer umfangreichen Arbeit den Bericht der Kommission. Diese Studie unterzieht sämtliche eingereichten Arbeiten einer gründlichen Kritik und teilt die Prämie den Preisarbeiten von ALBERS (Bremen) und JURINE (Genf) zu. Die Prämie wurde also geteilt und die Aufsätze von DOUBLE, CAILLOU und VIEUSSEUX wurden des Lobes würdig erachtet, aber die Rapporteurs selbst sind mit dem Ergebnis nicht zufrieden und FR. PAULI (Würzburg) schreibt diesbezüglich im Jahre 1865 sarkastisch: „*dem kalten Beschauer drängte sich die Überzeugung auf, daß aller Bemühungen zum Trotz die Früchte des Geistes nicht auf Kommando entkeimen können.*“

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß keiner der Bewerber mit Ausnahme von JURINE, den Zusammenhang des Croups mit der Angina maligna, der sog. Synanche contagiosa-Ausdrücke, die in den Zeiten vor BRETONNEAU zur Bezeichnung der Rachendiphtherie üblich waren, überhaupt nur erwähnt, trotz den Arbeiten GHISIs und von S. BARD.

Auch von JURINE wird dieser Zusammenhang kaum nur gestreift. Natürlich wurde so der Croup als nicht infektiöse Krankheit aufgefaßt, sein Bild mit demjenigen des Pseudocroups zusammengeworfen bzw. vereinigt und so nach allen Richtungen falsche Schlüsse gezogen. Die Therapie wird mit keinem Schritte weiter gebracht, sie verbleibt weiterhin im veralteten Rahmen; Aderlaß, Brechmittel und Purgantia dominierten weiter in der Crouptherapie, zum unendlichen Schaden der Kranken.

Erwägen wir also die Ergebnisse der *Napoleonischen Preisfrage*, so müssen wir zugeben, daß dieselbe, trotz der ausgeteilten bedeutenden Prämie und des Lobes ziemlich fruchtlos blieb, und wir teilen die Meinung PAULIs, der im Jahre 1865 schreibt: „*So läßt es sich doch nicht verhehlen, daß ein wesentlicher Fortschritt für die Lehre des Croups und besonders für dessen Diagnose und Therapie dadurch ebensowenig erzielt wurde, als durch die früher im Jahre 1783 in Paris über dasselbe Thema aufgestellte Preisfrage.*“ Diese Preisfrage ließ die Pariser „*Société royale de Médecine*“ im Jahre 1783 unter folgendem Titel ausschreiben: „*Si la maladie connue en Écosse et en Suède sous le nome de Croup ou angine membraneuse existe en France*“. In dieser Zeit war in Schottland und in Schweden die Diphtherie wieder in Erscheinung getreten, sozusagen als eine Fortsetzung der im 16. Jahrhundert schon gekannten und wieder in Vergessenheit geratenen fürchterlichen *Garotillo-Epidemien*. Als im Jahre 1826 BRETONNEAUs aufsehenerregendes Buch (von den Franzosen mit Recht „*Ouvrage original et classique par excellence*“ genannt) erschien, in welchem er seine Erfahrungen aus *Tours*, *la Ferrière* und *Chénusson* zusammenfaßte, verschwand die das Krankheitsbild umhüllende Finsternis gänzlich und treffend schreibt SCHLOSSMANN im Vorwort

der deutschen Ausgabe des Jahres 1927: „Das Erkennen der Diphtherie als einer spezifischen Infektionskrankheit, die durch Kontakt und nicht durch die Luft übertragen wird, die einheitliche ätiologische Zusammenziehung verschiedenartig sich äußernder Erscheinungsformen der Diphtherie zu einem Grundkrankheitsbilde, insbesondere die Feststellung der ursächlichen Einheit zwischen Angina diphtheritica und Larynx-croup und schließlich die Einführung der Tracheotomie in die Therapie der Larynxstenosen, das ist in wenig Worten zusammengezogen die Mehrung von Kenntnissen, die wir in bezug auf die Diphtherie PIERRE BRETONNEAU danken“. Es war BRETONNEAU'S Schüler, A. TROUSSEAU, der hervorragende Kliniker des *Hôtel Dieu* in Paris, der die festgelegte Lehre weiter entwickelte, erweiterte, und LEREBoullet schreibt mit Recht: „sans lui, sans ses cliniques, toujours lues et relues bien des points de l'histoire de la diphtherie resteraient actuellement dans l'ombre“. TROUSSEAU ersetzte die Bezeichnung „Diphtheritis“, mit derjenigen von „Diphtherie“, um auch hiermit zum Ausdruck zu bringen, daß es sich nicht um eine Entzündung, sondern eine *allgemeine Infektionskrankheit* handelt, welche nicht nur durch Erstickung, sondern auch im Wege einer *echten Vergiftung* den Tod herbeiführen kann. Wie die folgenden, seiner berühmten „Clinique medical“ entnommenen Zeilen beweisen, umschrieb er schon *im Jahre 1861* so genau die vielgestaltigen Erscheinungsformen der Diphtherie, daß wir auch heute nichts hinzufügen können:

„Die Diphtherie ist eine ausgesprochen spezifische kontagiöse Erkrankung, die sich auf Schleimhäute und äußere Haut lokalisiert, und so hier wie dort denselben Charakter besitzt. Ich sagte, daß sie sich auf Schleimhäute und Haut lokalisiert und dies ist tatsächlich eine mit gewissen anderen spezifischen kontagiösen Erkrankungen, wie die akuten Exanthemata oder die Syphilis, übereinstimmende Eigenschaft, doch mit dem Unterschiede, daß die äußere Haut nur, falls sie von der Epithelschicht beraubt ist, angegriffen wird. Die Krankheit, die uns beschäftigt, siedelt sich mit Vorliebe in dem Rachen, in den Luftwegen, besonders aber in dem Kehlkopf an und führt zu Zuständen, die im allgemeinen unter dem Namen: membranöse (angine couenneuse maligne) bzw. gangränöse Halsentzündung (maux de gorge gangreneux, angine suffocante) bekannt sind, und heutzutage, wenn sie den Kehlkopf angreifen, meistens Croup genannt werden. Wir sehen des öfteren die Diphtherie an der Nasen- und Mundschleimhaut, in der Scheide, am Praeputium oder an der Eichel auftreten, aber unter allen Erscheinungen ist jene im Rachen die häufigste. Einzelne Epidemien bestehen beinahe ausschließlich aus solchen Fällen, wo die Kranken infolge eines Übergreifens des Vorganges auf Kehlkopf und Luftröhre, also an Croup zugrunde gehen; diese Fälle sind scharf abzuseiden von den malignen Formen der Diphtherie, wo der Tod wie in einer septischen oder pestähnlichen Erkrankung die Folge einer Blutvergiftung ist.“

„Wie sich auch die lokale oder allgemeine Symptome gestalten, die Diphtherie ist eine Erkrankung *sui generis*. Dieser Satz erhebt sich zu einer vollkommenen Sicherheit, sieht man die Diphtherie an so verschiedenen Regionen auftreten und bei der Übertragung von einem Individuum auf ein anderes so verschiedenartig sich lokalisieren, wenn z. B. ein an Diphtherie des Zahnfleisches Leidender andere infiziert und diese einmal an Angina pseudomembranacea, ein anderes Mal an Croup oder Hautdiphtherie erkranken. Nimmt man in Betracht, daß die einzelnen Krankheitsformen untereinander so große Unterschiede aufweisen, so kann jene Form, die durch Weiterschreiten in den Luftwegen zum Tode führt, der anderen, durch Blutvergiftung tödlichen gegenüber, als etwas Wesensverschiedenes erscheinen. Wir erkennen aber in diesen verschiedenen Formen, ebenso wie in den vielgestaltigen lokalen Symptomen immer ein und dieselbe Krankheit. Mit der Diphtherie verhält es sich so wie mit den Blattern: ob die Effloreszenzen ineinander überfließen oder nicht, ob sie gut oder böse sind: Blattern bleiben sie immer.“

„Dieser Parallelismus zwischen Diphtherie und Blattern trifft aber auch in anderer Hinsicht um so eher zu, da die zuerst genannte Erkrankung, abgesehen von ihrem leichteren oder schwereren Verlauf, oft eine Form annimmt, die an das Verhältnis der Variolois zur Variola erinnert.“

„Im Verlauf einzelner Epidemien sah man in der Tat das Auftreten von Anginen, die ihrem anatomischen Charakter nach als banale Rachenentzündungen imponierten (Angine couenneuse), wie wir sie bei Herpes pharyngis beobachten, eigentlich aber waren sie echte diphtherische, nur eigenartig modifizierte Anginen. Das in jeder Hinsicht Zutreffende in unserem Vergleich, was nämlich die Wesensgleichheit der verschiedenen Abarten beweist, ist der Umstand, daß bei Übertragung von Mensch zu Mensch gänzlich verschiedene Bilder entstehen können; so kann die modifizierte diphtherische Angina die Quelle einer einfachen oder malignen Diphtherie werden, wie auch die *Variola modificata* zur Übertragung von *Variola discreta* oder *confluens* fähig ist und umgekehrt.“

Der *nächstfolgende* Abschnitt in der Geschichte der Diphtherie ist die *biologische* Periode, die sich von BRETONNEAU und TROUSSEAU, bis BEHRING und ROUX, bzw. bis RAMON erstreckt.

Im Jahre 1884, also kaum einige Jahre nach der Entdeckung des KOCHSchen Tuberkelbacillus, entdeckten KLEBS¹ und LÖFFLER² den Erreger der Diphtherie. Im Jahre 1888 stellen ROUX und YERSIN aus den Organen an Diphtherie Verstorbener, weiterhin aus Pseudomembranen und aus der Reinkultur der Diphtheriebacillen eine in hohem Grade toxische Substanz dar; im Jahre 1888 weisen sie nach³, daß das sterile, bakteriumfreie Filtrat der mehrtägigen Bouillonkultur der Bacillen, Tieren injiziert, mit Ausnahme der Pseudomembranbildung die typischen diphtherischen Symptome hervorzurufen imstande ist. Bald nachher verwendete BEHRING das Gegengift dieses Toxins, d. h. also das im Serum der durch methodische Toxindarreichung immunisierter Tiere entstandene Antitoxin zu Heilzwecken. *So wird mit sicheren Schritten weiterschreitend, auf gesicherter Basis, die antidiphtherische Serumtherapie zum unendlichen Nutzen der Menschheit ausgebaut.*

BEHRING ging von der Feststellung PASTEURS aus, daß Tiere durch die in steigender Dosierung verabfolgte Verimpfung abgeschwächter Mikroorganismen auch gegen die Invasion der im höchsten Maße virulenten Keime widerstandsfähig gemacht werden können. PASTEURS Erfolge fanden weitere Ergänzung durch die Erfahrungen BEHRINGS beim Tetanus und bei der experimentellen Diphtherie und so gelangte BEHRING zu jener grundlegenden Entdeckung, wonach *„die Immunität und Heilung der durch ihn geimpften Tiere einem im Serum vorhandenen Körper zuzuschreiben ist, der bei einer späteren Infektion mit demselben Krankheitserreger die zu erwartende und zur Erkrankung führende Wirkung derselben verhindert“* und als grundlegende Tatsache stellte er den sog. BEHRINGSchen Satz auf: *„sowohl das Blut wie auch das Serum jener Tiere, die gegen eine infektiöse Erkrankung immunisiert worden sind, sind imstande, diese spezifische Immunität auf andere zu übertragen.“* Die ersten grundlegenden Arbeiten erschienen im Jahre 1890 in der 49. und 50. Nummer der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift*. Das erste diphtheritische Kind wird zu Weihnachten 1891 auf der BERGMANN- und HENOCHSchen Klinik in der Charité zu Berlin mit dem BEHRINGSchen Serum geheilt.

Die Heilversuche mit dem BEHRINGSchen Serum nahmen eigentlich im Jahre 1892 ihren Anfang. In den Reihen der ersten Experimentatoren finden wir BEHRING und KOSSEL, den Arzt des *Institutes für Infektionskrankheiten* in Berlin, weiterhin HENOCH in Berlin, HEUBNER in Leipzig und v. RANKE wie

¹ KLEBS: Kongreß in Wiesbaden 1883.

² LÖFFLER: Mitt. Reichsgesdh.amt 2 (1884).

³ ROUX u. YERSIN: Ann. Inst. Pasteur 1888/89.

auch OERTEL in *München*. HENOCHE, HEUBNER sowie v. RANKE und OERTEL erhielten das Serum von BEHRING, aber nur in beschränkter Menge und so konnten sie Versuche in großem Umfange nicht ausführen. Am 21. 12. 1892 erwähnt HENOCHE im *Berliner Ärzteverein* ganz kurz die paar Fälle, bei welchen er an der *Abteilung für Infektionskrankheiten* in der Charité das Serum versuchte und wenngleich er darüber kein Urteil fällt, so läßt doch seine Äußerung die Wirksamkeit desselben in nicht sehr vorteilhaftem Lichte erscheinen.

Die erste Äußerung, die wir von einem so anerkannten Kliniker, wie HENOCHE erhielten, ließ daher die Wirksamkeit des BEHRINGschen Heilserums bei den Diphtheriekranken in ziemlich fraglicher Beleuchtung erscheinen und rufen wir ins Gedächtnis, daß in der sog. „*Kochära*“ HENOCHE sozusagen der erste gewesen ist, der inmitten der Tuberkulinenthusiasten den Mut hatte, die Aufmerksamkeit der Ärzte auf die schädliche Wirkung der damaligen Tuberkulinterapie zu lenken, so können wir behaupten, daß die BEHRINGsche Heilserumtherapie im Jahre 1892 nicht unter den günstigsten Auspizien stand.

In *Leipzig* führte HEUBNER seine Versuche an der Diphtherieabteilung des unter seiner Leitung stehenden Kinderspitals schon an einem verhältnismäßig größeren Krankenmaterial aus und wenn man zwar seine Erfolge ermutigend nennen könnte, waren sie noch weit davon entfernt, als absolut beweiskräftig zu gelten. Mitte November 1892 bis Juni 1893 behandelte er von 129 Diphtheriekranken 79 mit BEHRING-Serum. Von den Behandelten heilten alle mittelschwere (19) und leichte (4) Fälle, von den 56 Schwerkranken aber starben 35, die Sterblichkeit betrug also bei dieser Gruppe 62,5%. Wir müssen bemerken, daß HEUBNER bei der Hälfte der Fälle mit einem minder wirksamen Serum arbeitete und daß er diesem Umstande den nicht auffallend günstigen Erfolg zuschrieb. Schädliche Wirkung sah HEUBNER in keinem Falle, oft war bei den Kranken, von der Injektionsstelle ausgehend, ein urticariaartiger Ausschlag zu bemerken, er schwand aber in kürzester Zeit.

v. RANKE führte seine Versuche, mit Professor OERTEL zusammen, an der Münchener Kinderklinik aus. Über seine Ergebnisse wissen wir aber nichts Näheres, nur was er am *Römischen Kongreß*, in der an HEUBNERS Vortrag sich anschließenden Diskussion den Anwesenden mitteilte. Da ihm nur wenig Heilserum zur Verfügung stand, wählte er zu seinen Versuchen nur solche Kranke aus, bei denen der Vorgang auch auf den Kehlkopf übergriff, wo also auch Stenose vorhanden war und die Kranken intubiert werden mußten. In diesen Fällen verwendeten v. RANKE und OERTEL das stärkste von BEHRING ihnen zur Verfügung gestellte Serum. Von ihren 7 Fällen heilte aber nur ein einziger, während die anderen einer ausgedehnten Pneumonie erlagen.

Auch v. RANKEs und OERTELs Versuche konnten also keinen besonderen Erfolg aufweisen. Während aber HENOCHs, HEUBNERs, v. RANKEs und OERTELs erste Äußerungen über das Serum schwerlich als günstig bezeichnet werden können, ließen schon die Versuche, die zur selben Zeit im *Kochschen „Institut für Infektionskrankheiten“* von KOSSEL auf KOCHs direkten Auftrag, mit dem BEHRINGschen bzw. BEHRING-WERNICKESchen Serum ausgeführt wurden, das Heilserum in einem günstigeren Lichte erscheinen. KOSSELs kurze Mitteilung, in der er über 11 Fälle berichtet, erschien im Jahre 1893 im BEHRINGs Werk: „*Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten*.“ Von den 11 Kranken starben 2. Es ist auffallend, daß von 5 tracheotomisierten

3 heilten, wobei doch bei allen 3 Patienten schwere tracheale Prozesse vorhanden waren. KOSSEL hebt besonders hervor, daß er in den beschriebenen Fällen von der Anwendung des Serums keine nachteilige Wirkungen sah.

Den obigen Mitteilungen folgte im Jahre 1893 eine Reihe der Beobachtungen und diese Beobachtungen wurden von KOSSEL in der KOCH-FLÜGGESCHEN „*Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*“ im Juliheft 1894 zusammenfassend mitgeteilt. (Ein Teil der Beobachtungen erschien auch im Laufe des Jahres 1893 in der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift*.) Diese Versuche wurden in Berliner Spitalern, und zwar in den Spitalern „*Friedrichshain*“, „*Moabit*“, „*Am Urban*“, „*Elisabeth-Krankenhaus*“, unter der Leitung von HANN, SONNENBURG, KÖRTE, RINNE und LANGENBUCH ausgeführt; zu allen diesen Versuchen wurde ein verhältnismäßig noch immer wenig wirksames Serum verwendet. Die Gesamtzahl der Fälle erstreckt sich auf 233, geheilt wurden 179, gestorben sind 54, d. h. 23,2% der Fälle. An und für sich stellt ein Prozentsatz mit 76·8% Heilungen noch keinen auffallenden therapeutischen Erfolg dar, wenn wir aber hinzufügen, daß unter den 233 Fällen 72 operative Fälle (Tracheotomie) sich befanden, so muß diese Zahl schon als ausgesprochen günstig erklärt werden. Wir erachten es für notwendig zu erwähnen, daß von den 72 operierten insgesamt 41 heilten, dies entspricht daher bei den operierten einem Heileffekt von 56,9%, ein unter den damaligen Verhältnissen zweifellos günstiger Erfolg. Im selben Artikel berichtet gesondert KOSSEL über 22 Fälle, die an der Diphtheriestation des „*Instituts für Infektionskrankheiten*“ mit nach der damaligen Auffassung großen Antitoxindosen behandelt wurden und von denen nur 2 starben, und zwar solche Fälle, deren Sektionsbefund bewies, daß bei ihnen eine Heilung absolut undenkbar war. Bei 5 von den 22 Kranken wurde schon am Tage der Spitalsaufnahme wegen schweren stenotischen Erscheinungen die Tracheotomie ausgeführt.

Unter allen klinischen Mitteilungen aber, die über Erfolge der Serumbehandlung in jener Zeit berichten, erwies sich von größter Bedeutung jene Arbeit, die wir ROUXS verdanken. Wir waren in der glücklichen Lage, am *Internationalen hygienischen Kongreß zu Budapest* im Jahre 1894 seinen Bericht von seinen Lippen persönlich zu vernehmen. In seinem Vortrag berichtete er über an 300 Fällen gewonnenen Erfahrungen, diese Fälle hatte er mit dem von ihm hergestellten Serum im „*Hôpital des Enfants malades*“ behandelt und zwar zwischen dem 1. 2. und 24. 7. Ich will mich nicht länger mit dieser in jeder Hinsicht hervorragenden und infolge seiner Gründlichkeit musterhaften Mitteilung befassen, nur einige Zahlen möchte ich hier zur Illustration der Erfolge einschalten. Unter ROUXS 300 Fällen starben 26%. Von den 300 Kranken wurden 169 ohne Kehlkopffektion der Spitalsbehandlung überwiesen, 131 wurden aber mit Kehlkopfsymptomen, also mit Laryngitis crouposa dem Spital eingeliefert. Bei der ersten Gruppe betrug die Mortalität 12,4%, bei der zweiten 42%, von 121 tracheotomisierten starben 56 = 46%.

Es ist zu bemerken, daß im *Pariser Hôpital Trousseau* während derselben Zeit von 520 diphtheritischen Kranken, die keine Serumbehandlung erhielten, 316 gestorben sind, also 60% der beobachteten Fälle. Es kann nicht fraglich sein, daß durch eine solche Gegenüberstellung der Erfahrungen die *günstige* Wirkung der Serumtherapie auf den Verlauf der Diphtherie *in klarer Weise* demonstriert wurde.

Aus dieser literarischen Übersicht sehen wir, daß während die ersten, jedenfalls spärlichen Heilversuche in Berlin kaum zu größeren Hoffnungen berechtigten, die darauf folgenden Versuche, bei denen höherwertigere Sera zur Verwendung gelangten, immer bessere Erfolge aufwiesen, so daß nach objektiver Abwägung der aufgezählten Literatur den Leitern von Spitälern mit Abteilungen für Infektionskranken die Anwendung der Serumtherapie, sobald nur ihnen Heilserum zur Verfügung stand, schon damals zur Pflicht ward, und nachdem die *Höchster-Fabrik* das BEHRING-Serum im September 1894 dem Handel übergab, war die *Gelegenheit zu Beginn der Versuche allgemein gegeben*.

Als erster unter den deutschen Klinikern berichtet HEUBNER im Jahre 1895 über Erfahrungen an einem größeren Material in der Frühjahrssitzung des *Kongresses für innere Medizin*. Ungefähr zur selben Zeit erschienen die Werke von BAGINSKY und ESCHERICH, in welchen die verdienstreichen Autoren ihre Erfahrungen auf breiter Basis besprechen. Ich konnte infolge der verbindlichen Liebenswürdigkeit BEHRINGS *schon am 27. 10. 1894* in Budapest über meine Erfahrungen Bericht erstatten. Eine erinnerungswürdige Sitzung, nicht nur, weil der Sitzungssaal von der großen Zahl der sich Interessierenden gedrängt gefüllt war, sondern auch, weil in den Reihen der Zuhörerschaft, mit Rücksicht auf die große volkswirtschaftliche Bedeutung der Frage, die Notabilitäten unseres politischen Lebens Platz nahmen. In dieser Richtung ging die ungarische pädiatrische Schule, parallel an der Seite der deutschen, französischen usw. Fachkollegen und sie kann mit Recht auf das Lob, das einer unserer hervorragenden deutschen Männer (TH. ESCHERICH) diesbezüglich äußerte, Anspruch erheben: „*Die Kinderheilkunde kann den vollen Ruhmestitel beanspruchen, den Wert und die Wirkungsgrenzen des neuen Heilmittels sofort erkannt und der Welt das betrübende Schauspiel erspart zu haben, das sich beim Einführen des Tuberkulins in der therapeutischen Praxis abgespielt hat.*“ Meinen Bericht erstattete ich als einer unter den ersten und faßte ich die Schlußfolgerungen aus meinen Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammen:

„1. Ich halte meine Versuche noch nicht für abgeschlossen, da auf Grund von 35 Fällen, wengleich meine Erfolge günstige sind, ein endgültiges Urteil über den Wert der antidiphtheritischen Serumbehandlung nicht ausgesprochen werden darf; darum, wengleich meine Erfolge günstig sind, halte ich die Zeit noch nicht für reif, die Serumtherapie aus dem Zustand des Versuches auf das Gebiet der allgemeinen Praxis zu überführen.

2. Meine bisherigen Versuche beweisen mit Gewißheit, wie das auch von den ausländischen Experimentatoren bekundet wird, daß das BEHRINGSche, genauer: das von der *Höchster Fabrik* produzierte Heilserum auf den Organismus unschädlich ist. Wird das Heilserum eine längere Zeit hindurch und in größerer Menge verwendet, so müssen wir uns höchstens des 0,5^o/_oigen Karbolgehaltes, als einer für den Organismus schädlichen Substanz, gewärtig sein. Die auf die Injektion gelegentlich folgende urticariaartige Rötung der Haut ist eine Erscheinung, die als Nebenwirkung der Behandlung nicht einmal in Betracht kommen kann.

3. Das BEHRINGSche Serum beeinflusst nach meinen bisherigen Erfahrungen, von den nicht sehr häufigen septischen Fällen abgesehen, sowohl die Rachen-, wie die Nasen- und Kehlkopfdiphtherie in günstiger Weise, viel günstiger als wie die früheren Verfahren; die pseudomembranösen Ausschwitzungen im Rachen verschwinden nur langsam, stufenweise, die Pseudomembranen des Kehlkopfes werden oft auffallend schnell gelockert und abgestoßen.

4. Die Serumtherapie macht den operativen Eingriff in jenen Fällen, wo die Atmungsbeschwerden hochgradig sind, nicht für entbehrlich, im Gegenteil: die beiden Verfahren ergänzen sich gegenseitig; auf Grund meiner bisherigen Erfahrungen bin ich der Überzeugung, daß der mit Hilfe der Intubation errungene Heilerfolg (30^o/_o) noch bedeutend verbessert werden kann.

5. Nach meinen bisherigen Erfahrungen ist die Heilserumtherapie in jenen Fällen der Diphtherie, wo die Erkrankung von Anfang an septischen Charakter zeigt, wirkungslos; dies wurde übrigens schon im Jahre 1893 von BEHRING selbst hervorgehoben; die früh genug angewandten Einspritzungen sind aber scheinbar imstande, die Entwicklung der Sepsis im Laufe der Krankheit zu verhindern.

6. Die Frage, inwieweit die Serumtherapie das Auftreten diphtheritischer Lähmungen in der Rekonvaleszenz verhindern kann, kann ich derzeit nicht beantworten; die sich nach Ablauf der Diphtherie entwickelnde, durch direkte organische Veränderungen bedingte, mit Herztod drohende Herzschwäche kann das Serum nicht hintanhaltend.

7. Auf Grund meiner bisherigen Erfahrungen erachte ich mich nicht für berechtigt, ein Urteil über die schützende Kraft der prophylaktischen, d. h. die Verhütung der Krankheit bezweckenden subcutanen Injektionen abzugeben.

Am 21. 12. 1894 berichtete WIDERHOFER in der *Wiener Gesellschaft für Ärzte* über seine 100 Fälle umfassenden Erfahrungen und faßt seine Konklusionen in 5 Punkte zusammen. Der letzte Punkt lautet folgendermaßen: „Aus dem Gesagten folgt notwendigerweise, daß BEHRINGs Serumtherapie entschieden berufen ist, die Mortalität der Diphtherie um ein bedeutendes herabzudrücken; sie wird diese Hoffnung auch bestimmt erfüllen.“ Und in entschiedenem Tone erklärt er am Ende seiner Mitteilung: „In den ersten 6 Punkten steht meine Meinung fest; was ich geschrieben, habe ich gesehen, und was ich gesehen, das glaube ich und fürchte keinen Widerruf.“

Die antidiphtheritische Serumtherapie betrat also ihren Triumphweg. Solchen Erfolgen gegenüber gestellt, sagte VIRCHOW: „daß die theoretischen Erwägungen vor der Kraft der brutalen Zahlen weichen müssen, da dieselben so überzeugend sind, daß sie einen jeden Widerspruch vernichten“. Im Anfang waren jedenfalls noch Widerstände zu überwinden. (Der Todesfall LANGERHANSs, Kritik GOTSTEINs). Der Todesfall LANGERHANSs erregte besonders großes Aufsehen und wurde in der Fachliteratur weitgehend besprochen. In dieser Zeit schrieb KASSOWITZ, der unbeugsame und unermüdliche Vorkämpfer der Gegenpartei in der „*Wiener Medizinischen Wochenschrift*“: „Der stolze Siegeszug des Diphtherieantitoxins ist durch den Fall LANGERHANS in unsanfter Weise unterbrochen worden“. Der Kampfesruf KASSOWITZs und der Gegenpartei fand aber keinen besonderen Widerhall, die antidiphtheritische Serumbehandlung setzte ihren Weg, durch die genialen Wertbestimmungsmethoden PAUL EHRlichS erheblich gefördert, auch im 20. Jahrhundert fort. BINGELs seinerzeit (1910) großes Aufsehen erregende Publikation, in welchem er dem normalen Pferdeserum die gleiche Heilkraft zuschreibt wie dem antidiphtheritischen Serum, konnte unser Vertrauen in das antidiphtheritische Heilserum nicht im geringsten erschüttern. Treffend sagt KLEINSCHMIDT (1929): „Es war ein Weg voll mühseliger, harter Arbeit, ein Weg voll erbitterter Kämpfe gegen mancherlei Anfeindung, den BEHRING ging, aber schließlich wurde das weitgesteckte Ziel erreicht.“

Die Ärztegeneration der Gegenwart kann die erreichten Erfolge kaum so hoch bewerten wie wir, die zu der älteren Generation gehörend, die furchtbaren Epidemien der achtziger und neunziger Jahre und jenes Ohnmachtsgefühl durchlebten, mit welchem wir in jener Zeit diesen Epidemien gegenüberstanden. In seinen im Jahre 1914 erschienenen „*Rückerinnerungen*“ veranschaulicht HEUBNER treffend den Seelenzustand des Arztes in jenen Zeiten und setzt seine Erinnerungen folgender Art fort: „Da kam mir im Frühsommer des Jahres 1892 die Broschüre BEHRINGs im dunkelbraunen Einband in die Hand, betitelt: *Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie, Leipzig, Thieme. So dünn das Heft*

war, so bedeutungsvoll erschien es mir, sofort bei der ersten Lektüre.“ Diese kleine Broschüre war eines jener Werke, die dem Triumph der Heilserumtherapie den Weg ebneten, und treffend sagt HEUBNER: „*Es hat einen eigentümlichen Reiz, sich noch einmal dieses erste vorsichtige Tasten bei der Überführung eines umwälzenden Gedankens in die Praxis zu vergegenwärtigen.*“

Im Jahre 1905 erscheint aus der Feder von PIRQUET und SCHICK die *grundlegende Arbeit* der ESCHERICHschen Kinderklinik über die *Serumkrankheit*; in diesem Werk werden die mit der Einfuhr artfremden Serums zusammenhängenden krankhaften Erscheinungen systematisch zusammengefaßt und als scharfumrissenes Krankheitsbild dem Leser vorgeführt. Wie die Autoren schreiben: „*Bezüglich der Ursache dieser Krankheitssymptome tauchte wiederholt die Meinung auf, daß im Serum toxische Substanzen vorhanden seien.* HEUBNER und BÓKAY sprachen schon damals die Vermutung aus, daß die Serumexantheme auf andere Eigenschaften des tierischen Blutserums als auf dem Antitoxingehalt zurückzuführen seien. Experimentell hat dann JOHANNESSEN den Nachweis geliefert, daß der krankmachende Agent das Pferdeserum, bzw. das artfremde Serum ist, denn dieselben Erscheinungen wurden bei nicht diphtheriekranken Personen auch durch normales Pferdeserum erzeugt“ (1895).

Daß seit 1926 die auffallende Häufigkeit der sog. *ödematösen bzw. hämorrhagisch-nekrotischen Form der hochgradig toxischen Diphtherie* die Aufmerksamkeit der Fachleute in hohem Maße auf sich lenkte und immer neue Probleme der Diphtheriefrage aufwarf, sind Umstände, mit denen ich mich hier nicht eingehend befassen kann, ich registriere nur die Tatsache, als historisches Faktum.

Während die Heilserumtherapie die ganze Welt schnell eroberte, gewann die passive Immunisierung nur langsam Boden, obwohl STRAHLMANN in dem Städtchen *Wildeshausen* im Großfürstentum *Oldenburg*, wo eine schwere Epidemie wütete, schon im Jahre 1894 Massenschutzimpfungen vornahm. BEHRING sagte in seinem Wiener Vortrag am 25. 12. 1894 folgendes: „*Es sei Pflicht für das Sanitätswesen verantwortlicher Personen und Behörden durch Belehrung und auf anderen Wegen für die allgemeine Einführung der Schutzimpfungen gegen Diphtherie zu wirken.*“ Die prophylaktischen Impfungen werden aber trotz BEHRINGs entschiedener Stellungnahme auch weiterhin nur auf engere Kreise beschränkt, die Frage der Schutzimpfung gelang erst im Jahre 1901 wieder zur Diskussion, als BEHRING auf die Möglichkeit einer *aktiven Immunisation* hinwies. Am *Internisten-Kongreß* in *Wiesbaden* am 18. 4. 1913 macht uns BEHRING mit dem Schutzstoff *T. A.* bekannt; der Zweck ist die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mit Hilfe eines Toxin-Antitoxingemisches zu erreichen. Nicht lange darauf erscheint aus der Feder seiner klinischen Mitarbeiter eine lange Reihe von Mitteilungen, die sich alle mit der aktiven Immunisierung befassen und damit wurde die Diphtherieprophylaxe auf *neue Bahnen* gelenkt. Die SCHICKsche Reaktion (1912), die die Empfänglichkeit für die Infektion offensichtlich demonstriert, trug viel zur Entwicklung dieser Richtung bei. Bald kamen die großzügigen amerikanischen und französischen Impfversuche (PARK, ZINGHER u. a.), die das aktive Immunisationsverfahren stufenweise verbesserten, und so gelangte der Franzose RAMON zu seinem im PASTEURschen Laboratorium zu *Garche* dargestellten *Anatoxin*, das ein nach Zulage von Formaldehyd 30 Tage hindurch bei 39,5° gehaltenes, gänzlich entgiftetes Toxin darstellt.

Die großzügigen und in sehr breiten Rahmen durchgeführten Schutzimpfungen in Frankreich, in den Vereinigten Staaten, in Deutschland usw., sowie bei uns in Ungarn (JOHAN) lassen es ahnen, daß die Frage der Schutzimpfung gegen Diphtherie mit der Anwendung des Anatoxins vielleicht schon vor ihrer *endgültigen* Lösung steht, d. h. es wird der Zustand erreicht, den BEHRING im Jahre 1914 mit folgenden Worten charakterisierte: „*Was ich von dem neuen Mittel hoffen darf, ist die Reduktion der Diphtheriemorbidität auf ein so niedriges Niveau, daß nur noch sporadisch richtige und lebensgefährliche Diphtheriefälle zu beobachten sein werden. Vielleicht führt eine umfassende Diphtherie-Schutzimpfung auch in Deutschland dazu, daß von den zahlreichen und schweren Diphtherieerkrankungen nach spätestens zwei Jahrzehnten wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen werden muß.*“

Den ersten Erfolg bei Croup nach Tracheotomie sah BRETONNEAU im Jahre 1825. Die erste erfolgreiche Intubation führte J. O'DWYER am 21. 5. 1884 aus. Ich verwendete zuerst im August 1890 mit Erfolg das O'DWYERSche Verfahren und dies war die *erste* Intubation in Ungarn.

Mit der geschichtlichen Entwicklung der Tracheotomie und Intubation befasste ich mich eingehender im therapeutischen Abschnitt.

II. Epidemiologie.

Die epidemischen Verhältnisse im 19. Jahrhundert. Veränderungen im Charakter der Diphtherie während der ersten drei Dezennien des 20. Jahrhunderts. Zunahme der Malignität seit 1926.

„*Die Diphtherie gehört*“ — schreibt GOTTSTEIN — „*zu denjenigen epidemischen Infektionskrankheiten, bei denen im allgemeinen der charakteristische Erreger nicht stark genug ist, um allein krankhafte Folgen hervorzurufen.*“ Ich würde statt „*nicht stark*“ „*allein nicht genug ist*“ setzen. „*Es muß noch*“ — schreibt GOTTSTEIN weiter — „*ein anderer Umstand mitwirken, der gleichzeitig die Widerstandskraft herabsetzt und es ist dabei natürlich vollkommen gleichgültig, ob dieser Umstand schon vorhanden war, als die Gelegenheit zur Ansteckung sich bot, oder ob er nachfolgte und damit die Empfänglichkeit des schon vorher zum Keimträger gewordenen Kindes steigerte; es ist auch ziemlich gleichgültig, ob man diese Zusammenhänge so bezeichnet wie früher, indem man sagt, zum Ausbruch der Krankheit gehört außer der Aufnahme des Ansteckungsstoffes noch eine besondere Empfänglichkeit, oder ob man in der Auffassung der neuen Zeit sagt, daß außer der Ansteckung eine Herabsetzung der angeborenen Immunität erforderlich ist.*“

Diese Zeilen GOTTSTEINs geben ein klares Bild des Zustandekommens einer Erkrankung. Die Empfänglichkeit für die Infektion kann aber außerdem eine „*erblich überkommen*“ bzw. „*erblich übertragbare*“ sein, durch welchen Umstand manch scheinbar unerklärlicher Fall der vergangenen Zeiten nun vollständig geklärt werden kann. So verweisen wir auf die am Ende der achtziger Jahre in der Familie des Großherzogs von *Hessen* aufgetretene und abgelaufene, damals für rätselhaft gehaltene Epidemie, bei der innerhalb kurzer Zeit *sechs Familienangehörige erkrankten*, während der aus etwa *sechzig* Personen bestehende Hofstaat von der Infektion vollkommen verschont blieb. GOTTSTEIN bemerkt darüber: „*Diese Tatsache ist lange bekannt und durch genaue Aufzeichnungen von Stammbäumen bestätigt. Wir können aber schon auf Grund*

einer einfachen Überlegung den Schluß ziehen, daß eine vererbte verminderte oder gesteigerte Empfänglichkeit immer nur für wenige Generationen in gleicher Stärke fortbestehen kann, daß sie sich schon nach wenigen Familienfolgen ändern muß. Die Zahl der schweren Erkrankungen während einer Diphtherieepidemie wird also durch die Zahl der in der kindlichen Bevölkerung vorhandenen Kinder mit erblich überkommener verminderter Widerstandskraft bestimmt, wobei nicht übersehen werden darf, daß daneben auch sämtliche anderen früher genannten Einflüsse der Umwelt und der erst im Leben erworbenen, die Widerstandskraft schwächenden Einflüsse wie bei den anderen Epidemien an einem ungünstigen Verlauf ihren Anteil haben.“

Die Morbiditätskurve der Diphtherie begann nach der Mitte des vorigen Jahrhunderts fast überall zu steigen, bis sie am Ende der achtziger Jahre eine maximale Höhe erreichte. Seitdem ist die Diphtherie in den meisten großen Kulturstädten endemisch, geradeso wie die Masern und der Scharlach.

Im nachfolgenden will ich hauptsächlich über meine *eigenen epidemiologischen Erfahrungen* berichten, während die mit der Epidemiologie verbundenen verschiedenen sonstigen Fragen weiter unten, teils im Abschnitt über die Ätiologie, teils in demjenigen über die Pathologie bzw. Prophylaxe erörtert werden.

Ich verfolge die Diphtherieepidemien der Hauptstadt Budapest seit 1884 ununterbrochen, seit 1927 mit gesteigerter Aufmerksamkeit, seitdem nämlich im Sommer 1927 FINKELSTEIN, DEICHER und AGULNIK in der Deutschen medizinischen Wochenschrift die deutschen Kollegen darauf aufmerksam machten, daß in Berlin die Diphtheriefälle, insbesondere die Erkrankungen an *Diphtheria gravis*, in der letzten Zeit in auffallendem Maße zunehmen. Dies veranlaßte sodann J. SCHWALBE, den vor kurzem verstorbenen verdienstvollen Schriftleiter der Deutschen medizinischen Wochenschrift dazu, unter dem Titel: „*Besteht oder droht eine Diphtherieepidemie in Deutschland?*“ an die Leiter der deutschen Kinderkliniken und Infektionsabteilungen eine Rundfrage zu richten, um zu erfahren, ob sie gleichfalls ähnliche Beobachtungen gemacht haben. Während E. MÜLLER, LANGSTEIN usw. in Berlin keinen Anstieg der Diphtherie fanden, zeigte nach SELIGMANN die *Diphtheria gravis* in den von ärmeren und kinderreichen Familien bewohnten Stadtteilen Berlins eine entschiedene Zunahme. Es erhebt sich die Frage, wie die ungarischen Verhältnisse im allgemeinen sind und wie sich die Diphtherie in der ungarischen Hauptstadt verhält. Ich verfolge — wie erwähnt — die Zahl der Diphtherieerkrankungen in Budapest seit fast fünf Jahrzehnten mit Aufmerksamkeit und beobachte die Erkrankungen und Todesfälle nicht nur von Jahr zu Jahr, sondern stelle die Daten auch von Monat zu Monat zusammen, so daß ich über die Häufigkeit der Diphtherie in der Hauptstadt stets im klaren bin. Dieses vollständige Datenmaterial und die jahrzehntelangen Erfahrungen veranlaßten mich damals dazu, mich über die aktuelle Frage zu äußern, ob bei uns die Zahl der Diphtherieerkrankungen eine Zunahme zeigte und ob sich der Charakter, der Genius epidemicus der Diphtherieerkrankungen in den letzten Jahren verändert hatte.

Über die Budapester Diphtherieepidemien berichtete ich in der Fachliteratur bereits 1926, als ich zum ersten Male die DICKSche Scharlachhautprobe erörterte, bei welcher Gelegenheit ich zwischen den Budapester Scharlach- und Diphtherieepidemien eine Parallele zog. In meinem damaligen Vortrag führte ich an, daß die Geschichte der Diphtherieepidemie davon zeugt, daß sehr

heftige und bösartige Epidemien völlig erlöschen können, so daß die betreffende Krankheit selbst dem Gedächtnisse der Ärzte ganz entfällt und daß während z. B. in Frankreich seit Beginn des 19. Jahrhunderts die Diphtherieepidemie, wenn auch mit großen Schwankungen jahrzehntelang anhielt, sie am Ende der vierziger Jahre in Wien so unbekannt war, daß zur Zeit, als der junge KUSSMAUL auf einer Studienreise in Wien die verschiedenen Institute nacheinander besuchte und sich bei ROKITANSKY danach erkundigte, ob auch im österreichischen bzw. im Wiener Krankenmaterial Diphtheriefälle vorkommen, der Assistent ihn allen Ernstes fragte, *ob er denn „an diese französische Dichtung glaube?“*.

Als ich in meinem damaligen Artikel die Kurve der Scharlachepidemie mit derjenigen der Diphtherieepidemie der Hauptstadt verglich, gab ich auf Grund der letzteren der Ansicht Ausdruck, daß die Möglichkeit dessen bestehen kann, daß das 1922—23 auffallend sichtbare Wellental noch lange von keinem Wellenberg gefolgt wird. Das Jahr 1924 schien meine diesbezügliche Annahme zu bestätigen, doch konnte ich leider bereits gegen Ende des Jahres 1925 eine Zunahme der Erkrankungsfälle beobachten; von dieser Zeit an konnte ich unzweifelhaft eine bedeutende Steigerung feststellen. Ich machte somit diese Beobachtung lange vor SCHWALBES Artikel, doch ist es unbestreitbar, daß ich unter der Einwirkung seiner Mitteilung das weitere Verhalten der Budapester Diphtherieepidemiekurve von nun an mit noch größerer Aufmerksamkeit verfolgte.

Beim Betrachten der Budapester Scharlachmorbidityskurve kann man in erster Reihe feststellen, daß der Scharlach in Budapest endemisch ist, es kommen jedes 4.—5. Jahr mehr oder minder stark aufflammende Epidemien vor; von 1907—1917 haben wir aber sozusagen eine anhaltende Scharlachepidemie durchgemacht.

Der Vergleich dieser Epidemiekurve mit der Diphtheriekurve Budapests ist sehr interessant und lehrreich; es ergibt sich daraus ganz entschieden, daß bei der Diphtherie *Wellenberg* und *Wellental* miteinander in 6—8jährigen Perioden abwechseln.

Wenn man die Scharlachkurve unter die Diphtheriekurve zeichnen würde, so könnte man daraus das ständige starke Vorherrschen der Scharlachkurve ersehen. Daß dies nicht nur in Budapest, sondern auch in einzelnen anderen Weltstädten der Fall ist, geht in besonders lehrreicher Weise aus der Londoner Diphtherie- und Scharlachepidemiekurve hervor, die vom *Metropolitan Asylums Board Annual Report* vom Jahre 1923—1924 mitgeteilt worden ist; auf dieser Kurve ist das Überwiegen der Scharlachfälle noch viel augenfälliger. Die letztgenannte Kurve weist übrigens auch darauf hin, daß in der englischen Hauptstadt, die unter den Scharlachepidemien seit einer Reihe von Jahren viel leidet, die Zahl der Scharlachkrankungen eine horrible Höhe erreicht; so betrug die Scharlachmorbidity im Oktober 1925 allein 4500, während das monatliche Maximum der Diphtherieerkrankungen bis 1926 stark unter 2000 schwankte, welcher Zahl sie seit 1909 nur einmal, gleichfalls im Oktober 1921 nahekam.

Ich beobachtete das numerische Vorkommen der Diphtheriefälle in Budapest seit 1884, d. h. seitdem hier die Meldepflicht besteht. Die Zahl der Erkrankungen war — wie es aus der Epidemiekurve (s. Abb. 2) ersichtlich ist — von 1884 bis 1889 nicht auffallend groß; sie schwankte zwischen 562 und 970, doch war dabei die Mortalitätsziffer erschreckend hoch. In den Jahren 1889—1890 beginnt

die Morbiditätskurve steil zu steigen und erreicht 1891 ihren Höhepunkt, als die jährliche Erkrankungsziffer bis auf 2827 steigt und die Todesfälle sich auf 912, d. h. auf 32,4% stellen, während in den vorausgegangenen Jahren 1887 bis 1888 die Sterblichkeit neben einer viel geringeren Morbidität — *horribile dictu* — auf 61% gestiegen war. Eine so hohe Morbidität wie im Jahre 1891 hat die Diphtherie in Budapest auch seitdem nicht mehr erreicht, obzwar die Einwohnerzahl damals kaum 400 000 betrug, im Gegensatz zur jetzigen, über 1 Million zählenden Bevölkerung.

1889—1890 lagen im Diphtheriepavillon des Stephanie-Kinderspitals insgesamt 479 Diphtheriefälle und die Todesfälle betragen 52,3%, d. h. wir verloren jeden zweiten Kranken, welche erschreckend große Sterblichkeit ich damals — im Jahre 1891 — verhältnismäßig für gar nicht so ungünstig hielt, im Vergleich

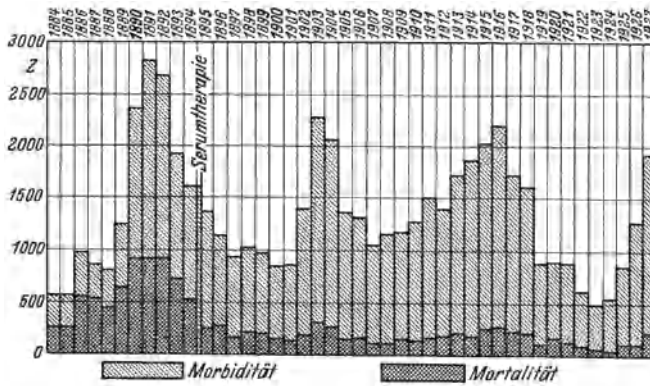


Abb. 2. Die Diphtheriestatistik der Hauptstadt Budapest.

zur Gesamtstatistik der Pariser Krankenhäuser vom Jahre 1881, nach der auf 1255 Fälle 829 Todesfälle, d. h. 66% entfielen. Unser Material kann aus dem Grunde als schlecht bezeichnet werden, weil — wie ich es in meiner vorerwähnten Mitteilung angeführt habe — verhältnismäßig viele schwere maligne Diphtheriefälle, und in besonders hoher Zahl schwere *Croupfälle* vorkamen. Wenn wir die Fälle von Rachendiphtherie von denjenigen Diphtheriefällen abtrennen, bei denen auch *Laryngitis crouposa* vorlag, bzw. wo die diphtherische Infektion bloß als *Laryngitis crouposa* auftrat (insgesamt etwa 50% sämtlicher Fälle), so sehen wir, daß im Laufe dieser 2 Jahre die Mortalitätsziffer der bloß an Rachendiphtherie Erkrankten bei uns 22,5% betrug, während sich die Sterblichkeit der *Croupfälle* auf 76,5% belief. Unter den 237 stenotischen Fällen wurde 159mal Tracheotomie vorgenommen (damals führte ich noch sämtliche Tracheotomien persönlich aus) und ich war glücklich darüber, daß von diesen Fällen 23, d. h. 14,5% heilten. Ungefähr um dieselbe Zeit machte C. RAUCHFUSS in der GERHARDTSchen Sammelarbeit bei der Besprechung des *Croups* folgende Bemerkung: „*Es gibt eine ganze Reihe guter wie schlechter Erfolge, Jahre und Epidemien mit guten Erfolgen und andere, wo man ohne Mut zum Messer greift, weil man nur eine Reihe von Toten zu verzeichnen hat.*“ Auch O. HEUBNER äußert sich ähnlicherweise über diese Periode in seinen „*Rückerinnerungen*“: „..... ihren vollen Schrecken erlebte ich gleich während der ersten Monate

der Hospitalerfahrung (1892). Unser neues Haus wurde zunächst vorwiegend von den schweren und schwersten Fällen überströmt; früh kamen die Kinder, mittags wurden sie operiert und abends nahmen sie den Exitus. Assistent und Pflegerin, alle derartige Elends ungewöhnt, verlangten weg von der Station; die erste Weihnachtsfeier dort war ein Trauerspiel. Die Mortalität stellte sich auf rund 50%, die der operierten Kinder auf 70—80%. SCHICK schreibt: „Es herrschte in Wien in den Jahren 1890—1895 eine Diphtherieepidemie von erschreckender Mortalität, während vor dieser Zeit und nach derselben vorwiegend gutartige Fälle zur Beobachtung gelangten. Die Bösartigkeit zeigte sich im Auftreten schwerer Croupfälle und maligner Diphtherie.“

Ein solches Bild bot die Diphtherie in den Jahren 1890 und 1891. Dieses traurige Bild, das der heutigen jüngeren Ärztegeneration — wenn keine Daten vorlägen — als kaum wahrscheinlich vorkommen würde, dauerte bis 1894; da begann zwar der Wellenberg bereits zu sinken, doch schwankte die Budapester Mortalität noch immer zwischen 34,5 und 38%. Während des Sinkens des Wellenbergs führten wir im Herbst 1894 die Diphtherieserumtherapie ein und wandten sie immer ausgebreiteter an; die Budapester Mortalitätsziffer sank zweifellos unter deren Einwirkung 1895 bis 1896 bei jährlich 1375 bzw.

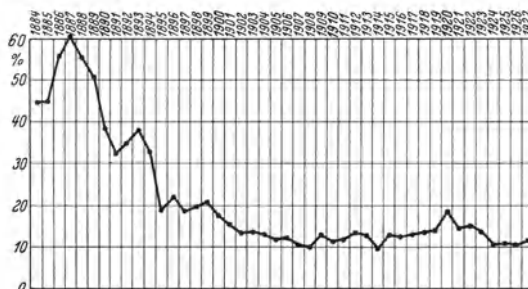


Abb. 3. Die Diphtheriemortalität der Hauptstadt Budapest.

1240 Erkrankungsfällen auf 22,2 bzw. 18,8% herab (s. Abb. 3). Als ich im Spätherbst 1894 über meine Heilversuche in der Fachliteratur berichtete, konnte ich mit Freude registrieren, daß die Sterblichkeit meiner Diphtheriefälle auf 26,5% gesunken war, während meine stenotischen operativen Fälle, bei denen ich damals bereits prinzipiell ausschließlich die primäre Intubation anwandte, eine Mortalität von 42,5% aufwiesen. All dies erreichten wir im Herbst 1894 und in der ersten Hälfte des Jahres 1895 mit den 500, 1000 und 1500 Immunitätseinheiten enthaltenden Serumdosierungen der Höchster Farbwerke, obwohl der Charakter der Diphtherie im Vergleich zu dem der vorausgegangenen neunziger Jahre keine wesentliche Änderung zeigte. Wir wissen, daß seinerzeit GOTTSTEIN und KASSOWITZ usw. in Zusammenhang mit der Wellentalformation eine bedeutende Besserung des Genius epidemicus feststellten und dadurch gegen die Serumtherapie zu argumentieren versuchten.

Der in der ersten Hälfte der neunziger Jahre in Budapest beobachtete Wellenberg wird schon im Jahre 1896 von einem ausgesprochenen Wellental gefolgt, das ungefähr 6 Jahre lang anhält, während welcher Zeit die Zahl der Diphtherieerkrankungen um 1000 herum schwankt und die Sterblichkeit an Diphtherie 17,8—20,9% beträgt. 1901 beginnt wieder eine neue Wellenbergformation einzusetzen, die 1903 mit 2272 Erkrankungen ihr Maximum erreicht; bis 1905 sinkt die Kurve in auffälliger Weise und geht abermals in eine Wellentalformation über, deren Höhepunkt 1907 bei 1050 Erkrankungsfällen und einer Mortalität von 10,2% zu beobachten ist.

Dieses Wellental erreicht nicht die Tiefe, die wir zwischen 1897 und 1901 gesehen haben. Das Wellental beginnt 1911 von neuem zu steigen und der ausgebildete Wellenberg erreicht mit allmählichem Anstieg 1916 seinen Höhepunkt, in welchem Jahre die Zahl der Diphtherieerkrankungen in der Hauptstadt 2196 und die Mortalität 12,8% beträgt. Dieser Kulmination folgt bereits 1917 eine auffallende Senkung, die sich bis 1923 fortsetzt, in welchem Jahre die Zahl der Diphtherieerkrankungen der Hauptstadt bei einer Einwohnerzahl von einer Million kaum 500 übersteigt; diese Zahl ist so niedrig, wie dies in Budapest seit 1884 nicht mehr beobachtet worden ist. In diesem Jahre stellt sich die Sterblichkeit auf 13,7%. Diese bis 1926 anhaltende Wellentalformation steigt bis zu einer Morbidität von 901; 1926 setzt ein neuer Wellenberg ein: die Morbidität beträgt 1926 1271 und im Jahre 1927 1937, bei einer Mortalität von 10,4% bzw. 11,6%, d. h. es hat sich von neuem ein Wellenberg gebildet. Auf Grund unserer epidemiologischen Erfahrungen hielt ich es schon damals für wahrscheinlich, daß der Wellenberg innerhalb 2—3 Jahren kaum sinken wird, ja ich befürchtete sogar, daß er 1927 seine Kulmination noch nicht erreicht hatte, welche Annahme sich leider auch bestätigte; 1928—1929 stieg der Wellenberg noch immer von Stufe zu Stufe. Die Morbiditätsziffer des Jahres 1929 kommt derjenigen des Jahres 1891 — der bisher höchsten Zahl — ganz nahe.

Überblicken wir die Morbiditätskurve der Hauptstadt von 1884 angefangen bis auf den heutigen Tag, so sehen wir, daß die Wellenberge nach 2—3—4 Jahren allmählich in Wellentäler übergehen; zwischen den Kulminationen der Wellenberge besteht ein Zeitraum von etwa 12—13 Jahren und die Dauer der Wellentalformationen beträgt 6—8 Jahre. Aus der beiliegenden graphischen Darstellung können wir vielleicht auch feststellen, daß je rascher der Anstieg ist, um so weniger Jahre dauert er. SCHICK meint: „Die Wellen der Diphtherieepidemien können mit Zu- und Abnahme der schutzkörperlosen Individuen zusammenhängen in ähnlicher Weise, wie das bei den Masern- und Blatternepidemien angenommen wird.“ Betrachten wir die Mortalitätskurve der Hauptstadt von 1900—1929, so können wir feststellen, daß sich die Sterblichkeit auf ungefähr gleichem Niveau bewegt, mit Ausnahme des Jahres 1920, d. h. der wirklich schweren Zeit nach der Sowjetherrschaft, als sie bei 981 Fällen plötzlich auf 18,6% steigt, welche Mortalitätsziffer in Budapest seit 1900 nicht vorgekommen ist. Aus der Epidemiekurve, auf der die Diphtheriemortalität und -morbidität von Budapest nach Monaten registriert ist (s. Abb. 4), ersehen wir, daß das Minimum der Erkrankungsfälle fast regelmäßig stets in den Sommer, das Maximum dagegen in den Spätherbst bzw. in die Wintermonate fällt. Das gleiche Verhalten sehen wir auch bezüglich der Sterblichkeit; das Maximum fällt in der Regel auf die Winter oder die Spätherbstmonate, das Minimum auf die Sommermonate Juni-August. (In New York City wird das Minimum ungefähr einen Monat später — im August und September — beobachtet). Von dieser Regel weicht nur das Jahr 1929 ab, als Diphtheriefälle in der Hauptstadt auffallenderweise auch zur Sommerzeit in ziemlich großer Anzahl auftraten, so daß der Diphtheriepavillon des unter meiner Leitung gestandenen Krankenhauses ständig besetzt war, während er sonst im Sommer fast ganz leer steht. SCHICK schreibt diesbezüglich folgendes: „Nicht erklärt sind ... die eigentümlichen epidemiologischen Verhältnisse bezüglich der Jahreszeit. Es unterliegt

keinem Zweifel, daß in den kalten Monaten (Oktober-Januar) mehr Diphtheriefälle vorkommen und insbesondere die Croupfälle sich häufen, während in der Regel schon im Frühjahr die Diphtherieerkrankungen abnehmen. Der Schulbesuch kann nur einen Teil dieses Verhaltens erklären. Man kann auch annehmen, daß die Infektionen des Respirationstraktes anderer Art den Boden für die nachfolgenden Diphtherieinfektionen vorbereiten. Für die Annahme von Schwankungen des Schutzkörpergehaltes nach Jahreszeiten liegen noch keinerlei Beweise vor. Die Frage muß aber noch geprüft werden.“ JOCHMANN meint: „Besonders bei schnellem Witterungswechsel pflegt die Mortalitätskurve in die Höhe zu schnellen; es scheint, als ob die bei solcher Gelegenheit auftretenden katarrhalschen Erkrankungen der Nase und des Rachens das Haften der Diphtheriebacillen und ihre Entwicklung begünstigten.“

Wenn ich nun auf diese fast 50 Jahre zurückblicke und die Erfahrungen erwäge, die ich während dieser Zeit in dem Diphtheriepavillon des unter meiner Leitung gestandenen Krankenhauses bezüglich des Genius epidemicus gemacht habe, so kann ich behaupten, daß zwischen 1887 und 1894 und selbst in der ersten Periode der Serumtherapie sowohl in meinem Krankenhausmaterial als auch in meiner Konsiliarpraxis die maligne hypertoxische Rachen-Nasendiphtherie sowie

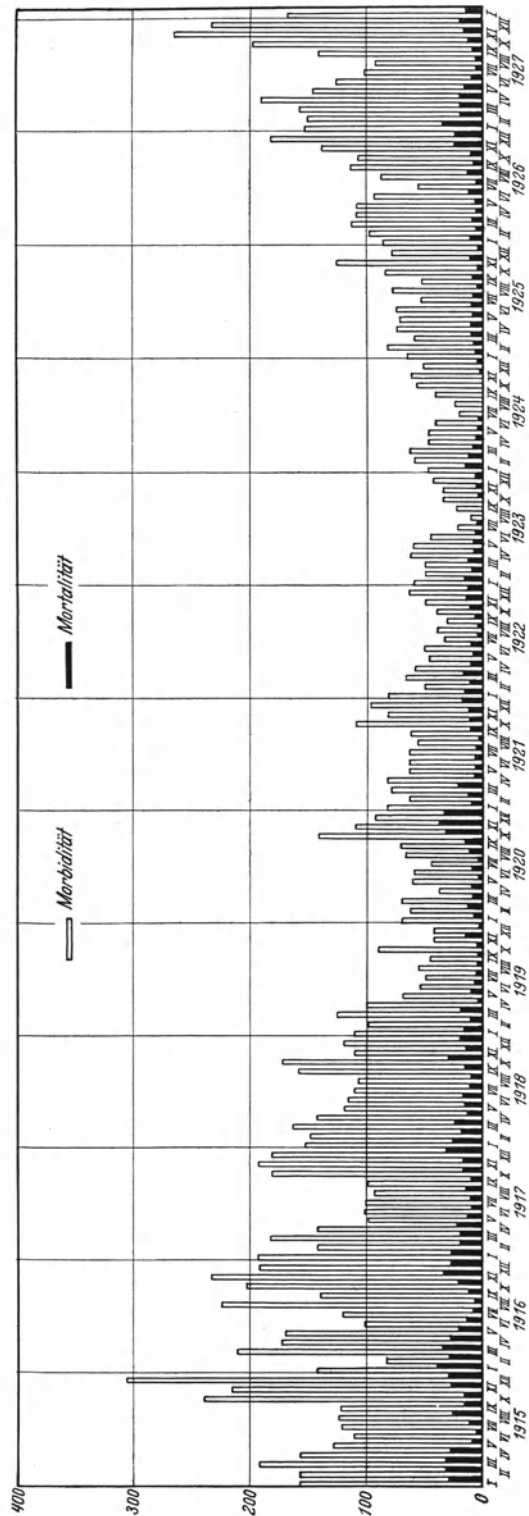


Abb. 4. Diphtheriemorbidity und Mortalität der Hauptstadt Budapest nach Monaten.

die schwere deszendierende Diphtherie verhältnismäßig oft vorgekommen sind. Seit 1905 habe ich die hypertoxischen Fälle viel spärlicher gesehen. Daß die wesentliche Verminderung der Sterblichkeit seit 1895, d. h. seit der allgemeinen Einführung der Serumtherapie nicht allein darauf zurückgeführt werden kann daß die Diphtherie in gutartigeren Erscheinungsformen auftrat, läßt sich übrigens auch durch den Umstand beweisen, daß ziemlich viele Croupfälle vorkamen (seit dem Beginn der Serumtherapie habe ich die Intubation bis nun in fast 3000 Croupfällen angewandt) und dabei die ausgebreiteten Rachen- und die komplizierenden Nasendiphtherien zwar viel seltener als in früheren Jahren, aber dennoch nicht allzu selten zur Beobachtung gelangten, welche Erfahrung im großen und ganzen bis zur jüngst vergangenen Zeit gültig war.

Aus der untenstehenden Tabelle ergibt sich, in welchem Grade die in der Vorserumzeit bestandene traurige Mortalitätsziffer meines Materials während der Serumperiode von Stufe zu Stufe verbessert werden konnte; es werden zwei, etwa je 10jährige Serumperioden der Vorserumzeit gegenübergestellt.

		Auf- genommen	Geheilt	Ge- storben	Heilungs- ziffer in %
<i>Vorserumperiode</i> 1891—1894	Sämtliche Diphtheriefälle . . .	1255	589	666	46,93
	Operierte Fälle	714	227	487	31,79
	Nichtoperationsbedürftige Fälle	541	362	179	66,91
<i>Serumperiode</i> 1895—1904	Sämtliche Diphtheriefälle . . .	2393	1861	532	77,78
	Operierte Fälle	845	483	362	57,17
	Nichtoperationsbedürftige Fälle	1548	1378	170	89,01
<i>Serumperiode</i> 1905—1918	Sämtliche Diphtheriefälle . . .	2551	2312	239	90,68
	Operierte Fälle	555	408	147	73,51
	Nichtoperationsbedürftige Fälle	1996	1904	92	95,34

In meinem anlässlich der Karlsbader Tagung der *Gesellschaft für Kinderheilkunde* im Jahre 1925 gehaltenen Vortrag berichtete ich darüber, in welchem Prozentsatz in meinem Material in den letzten 10 Jahren, vor 1924, Croupfälle vorgekommen waren; ich verwies auch darauf, daß darunter Fälle unter 2 Jahren fast in 50% vertreten waren, welcher Umstand an und für sich von der Schwere meines Materials zeugte. *Eines aber ist unbestreitbar: im Laufe des 20. Jahrhunderts hatten wir uns von jenen sich rasch ausbreitenden, stark toxischen Rachendiphtherien entwöhnt, bei denen bereits nach 1—2 Tagen die Rachengebilde mit einer ausgedehnten dicken, ödematös durchtränkten Fibrinmembran bedeckt sind, oder bei denen hämorrhagische Erscheinungen neben schweren Allgemeinsymptomen in Begleitung starker Albuminurie auftreten.* Dies sind bekanntlich vorzugsweise die Fälle, in denen infolge der Toxinwirkung Myocarditis postdiphtheritica mit schweren vasomotorischen Störungen usw. auftritt, so daß das Leben der Kranken in höchstem Grade gefährdet ist. Solche Fälle begannen 1926, doch insbesondere 1927 von neuem aufzutauchen, welcher Umstand schon im Laufe des Jahres 1926 meine Aufmerksamkeit erregte. Es ist jedenfalls sonderbar, daß die Zahl der operationsbedürftigen Croupfälle in den letzten Jahren sehr bedeutend abgenommen hat (s. Abb. 5), doch ist bei den vorgekommenen Fällen die deszendierende Neigung bzw. der Übergang des Croup

laryngis in Laryngotracheobronchitis crouposa leider auch zur Zeit mitunter zu beobachten. Meine Erfahrungen zusammenfassend, gewann ich Anfang 1926 den Eindruck, daß sich der Genius epidemicus der Diphtherie in Budapest verschlimmert hat, d. h. daß mit der numerischen Zunahme der Diphtheriefälle die Diphtherieerkrankungen im allgemeinen und die Rachendiphtherien im besonderen schwerer geworden sind. Die Richtigkeit meiner diesbezüglichen Impression hat leider durch die Erfahrungen des Jahres 1927 und noch mehr durch die der Jahre 1928 und 1929 eine vollkommene Bestätigung gefunden. STÖLZNER schreibt (1929): „Es ist bekannt, daß 1894 GOTTSSTEIN auf Grund seiner epidemiologischen Forschungen vorausgesagt hat, daß die bösartige Diphtherie der Vorseumzeit nach etwa 30 Jahren wiederkehren und das Heilserum auf eine harte Probe stellen wird.“ Weiter sagt er treffend, zwar etwas übertrieben: „... und jetzt sieht es wahrhaftig so aus, als sollte GOTTSSTEIN recht behalten; das Gespenst einer ausgebreiteten bösartigen Diphtherieepidemie steht drohend vor uns“.

Wenn wir die auf Grund der Daten des Völkerbundes zusammengestellte Diphtheriemorbidität- und -mortalitätstabelle (s. die Tabelle) bezüglich des Jahres 1928 betrachten, so ersehen wir daraus, daß zwischen den einzelnen Ländern hinsichtlich des Vorkommens der Diphtheriefälle im Verhältnis zur Einwohnerzahl große Unterschiede bestehen: die auf 100 000 Einwohner bezogene Verhältniszahl ist unter den uns zur Verfügung stehenden Daten in Dänemark am höchsten und in Griechenland am niedrigsten.

Die höchste Mortalitätsziffer findet sich dagegen in Ungarn und die niedrigste in Griechenland. Von dieser Tabelle könnte man natürlich mit Recht behaupten, daß ihre Daten wegen der verschiedenen Arten der Krankenmeldung nicht zuverlässig sind; soviel kann man jedoch daraus jedenfalls sehen, daß die Diphtheriemorbidität in den südlichen und östlichen Ländern im ganzen geringer ist als in den westlichen. Diesbezüglich nähert sich Ungarn den westlichen

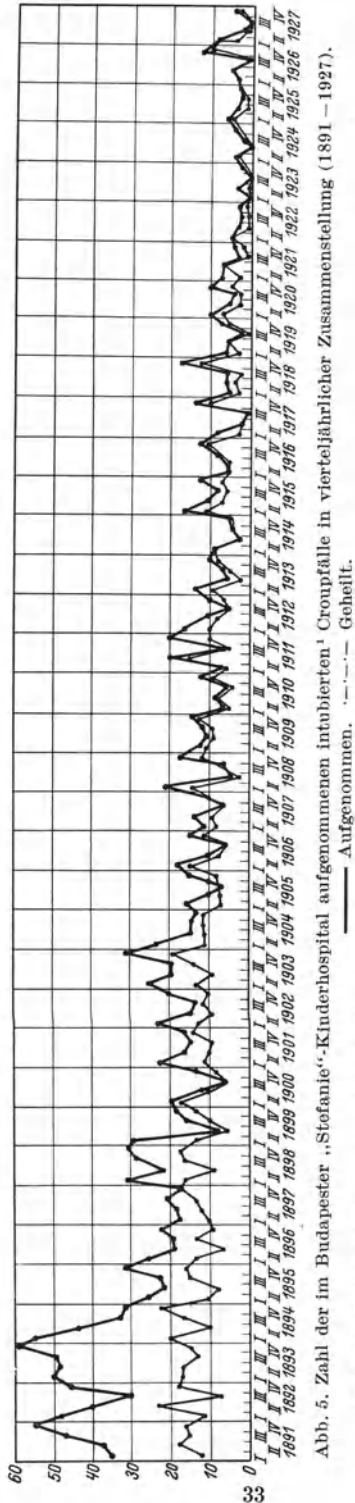


Abb. 5. Zahl der im Budapest „Stefanie“-Kinderhospital aufgenommenen intubierten¹ Croupfälle in vierteljährlicher Zusammenstellung (1891 — 1927).

— — — — — Geheilt.

— — — — — Aufgenommen.

¹ Primäre Tracheotomien wurden prinzipiell nicht ausgeführt.

Diphtheriemorbidität, -mortalität und -letalität in einigen Ländern Europas
im Jahre 1928.

Land	Einwohnerzahl	Morbidität		Mortalität		Letalität in %
		Zahl	pro 100 000 Einwohner	Zahl	pro 100 000 Einwohner	
England	39 290 000	61 072	155,4	3 191	8,1	5,2
Österreich	6 537 000	8 132	124,3	271	4,1	3,3
Bulgarien	5 713 000	2 018	35,3	272	4,8	16,1
Tschechoslowakei	14 440 000	12 450	86,2	1 560	10,8	7,7
Dänemark	3 538 000	5 781	163,4	157	4,4	2,7
Griechenland	6 195 000	419	6,8	47	0,7	11,2
Holland	7 731 000	4 416	57,1	299	3,9	7,7
Polen	30 213 000	10 463	34,6	863	2,8	9,6
Ungarn	8 599 000	9 402	109,3	1 086	12,6	9,0
Deutschland	63 240 000	41 159	65,1	2 381	3,8	5,4
Rumänien	17 154 000	2 299	13,4	248	1,4	10,7
Schweiz	3 959 000	3 193	80,6	201	5,0	6,3
Schweden	6 105 000	2 734	44,8	131	2,1	4,3
Serbien	12 492 600	3 398	27,2	617	4,9	18,2

Ländern, ja es nimmt sogar unter ihnen eine hervorragende Stelle ein. Es ist jedenfalls auffallend, daß unter sämtlichen hier angeführten Ländern — auf 100 000 Einwohner bezogen — Ungarn die höchste Mortalitätsziffer (12) aufweist. Bezüglich des Umstandes, wie viele Diphtherietodesfälle auf 100 angemeldete Diphtherieerkrankungen entfallen, sehen wir, daß die südlichen und östlichen Länder im allgemeinen eine höhere Letalität an Diphtherie zeigen als wie die nördlichen und westlichen Staaten. Dies läßt sich entweder darauf zurückführen, daß in den vorerwähnten Ländern die schwereren Formen der Diphtherie vorkommen, oder aber darauf, daß in den südlichen Ländern die Diphtherieerkrankungen in verhältnismäßig viel geringerem Prozentsatz angemeldet werden als wie die Diphtherietodesfälle. Da die Daten der Tabelle darauf hinweisen, daß die Letalität in denjenigen Ländern am höchsten ist, in denen die Anmeldung der Infektionskrankheiten im allgemeinen weniger streng durchgeführt wird, ist es wahrscheinlich, daß in diesen Ländern die Zahl der Diphtherieerkrankungen in Wirklichkeit die Daten der Tabelle übersteigt.

Trotz der ziemlich schweren Situation ist es für uns Ungarn beruhigend, daß die Mortalitätskurve Budapests — auf 100 000 Einwohner bezogen — eine sinkende Tendenz zeigt (s. Abb. 6).

Die mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit vorauszusehende Bewegung der Diphtheriemorbiditätskurve sowie gewisse Wahrscheinlichkeitsrechnungen stellen die Grundlage der *epidemiologischen Prognose* dar, auf welche die hygienischen Behörden in der Diphtheriebekämpfung sich stützen können. Obzwar diese Grundlage zur Zeit noch nicht ganz sicher ist, macht sie doch dem Herumtappen im Dunkeln ein Ende, denn unter ihrer Einwirkung werden die Behörden z. B. die Prophylaxe gegen die Diphtherie in dem Falle anwenden, wenn wir vor einem Wellenberg stehen und es werden in jenem Zeitpunkt Vorkehrungen getroffen, als noch genügend Zeit zur Verfügung steht, damit diese ihre Wirkung ausüben können. Wenn wir z. B. die Diphtherie durch eine Schutzimpfung bekämpfen wollen, von der wir wissen, daß sie frühestens zwei Monate nach der ersten Impfung eine Schutzwirkung ausübt und wir dessen

bewußt sind, daß zur Organisation der Impfungen gleichfalls zumindest etwa zwei Monate erforderlich sind, so werden wir die Bekämpfung bei unseren klinischen Verhältnissen mindestens um vier Monate vor September, also Anfang Mai in Angriff nehmen, damit die Immunität bis September bereits vorhanden sei, und werden nicht erst im September oder noch später mit den Impfungen beginnen, da dadurch die Diphtheriemorbidität des betreffenden Jahres kaum mehr beeinflußt werden könnte. Damit wollen wir aber keineswegs sagen, daß, im Falle man mit einer Schutzimpfung arbeitet, von der eine Immunität von mehreren Jahren zu erwarten ist, diese nicht geradeso gut im September in Angriff genommen werden könnte, doch darf man natürlich von einer solchen Impfung nicht in demselben, sondern erst im nächsten Jahre Resultate erwarten.

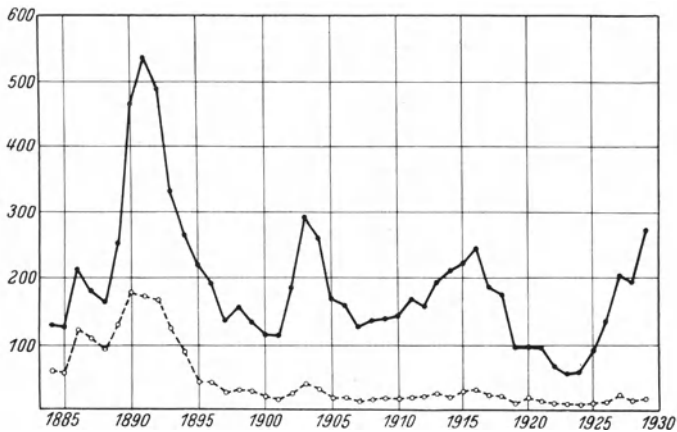


Abb. 6. Die Diphtherie-Morbidität und Mortalität in Budapest auf 100 000 Einwohner berechnet.

Auf Grund des Gesagten können wir also behaupten, daß *man die epidemiologische Forschung in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten und somit auch in der Diphtheriebekämpfung nicht mehr entbehren kann, wenn diese voraussehend, zweckentsprechend und wirksam sein soll.*

III. Ätiologie.

A. Der KLEBS-LÖFFLERSche Bacillus.

Beziehungen zu den Pseudodiphtheriebacillen. Variabilität.

Die Bildung des Diphtherietoxins.

Obwohl man die Diphtherie bereits seit BRETONNEAUS und noch mehr seit TROUSSEAUS Untersuchungen als einen nicht nur in klinischer, sondern auch in ätiologischer Hinsicht einheitlichen Krankheitsprozeß aufgefaßt hat, ist erst seit dem Aufschwung der bakteriologischen Epoche der exakte Nachweis dafür erbracht und die Entdeckung des eigentlichen ätiologischen Faktors, des Diphtheriebacillus ermöglicht worden.

Dem Pflanzenreich angehörende Mikroorganismen wurden bereits gegen 1843 von BENNET, 1845 von SCHAFFNER und REMÁK in diphtherischen Pseudomembranen gefunden. LAYCOCK (1859) war vermutlich der erste, der eine

bestimmte Spezies — das *Oidium albicans* — als den Erreger der Diphtherie bezeichnete. Vor LÖFFLER beschrieben noch zahlreiche Forscher Kokken, Bacillen, leptothrix- oder pilzartige Gebilde als den Erreger der Diphtherie; viele Verfasser versuchten ihre Annahmen auch durch Tierversuche zu beweisen. Es wäre zu langwierig und ohne Interesse, sämtliche diesbezüglichen Untersuchungen anzuführen, besonders da es mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß diese Untersucher den echten Diphtheriebacillus nicht gesehen haben. Der bedeutendste Forscher vor LÖFFLER war KLEBS (1883). GINS analysierte sorgsam die Mitteilungen von KLEBS und gelangte schließlich zur Konklusion, daß KLEBS und LÖFFLER wahrscheinlich nicht denselben Bacillus gesehen hatten; es sei zumindest zweifelhaft, ob der von KLEBS beobachtete Bacillus mit dem Diphtheriebacillus identisch war. LÖFFLER (1884) ist der erste Forscher, der den Diphtheriebacillus so genau beschreibt, daß dieser aus seiner Beschreibung ganz unzweifelhaft zu erkennen ist; die von ihm angegebenen charakteristischen Merkmale werden auch heutzutage als solche anerkannt. LÖFFLER züchtete den Diphtheriebacillus als erster in Reinkultur, erkannte auch seine Tierpathogenität und wies sogar darauf hin, daß dieser den durch ihn infizierten Organismus mittels seines Toxins schädigt. LÖFFLER verdient also mit Recht, daß der von ihm entdeckte Diphtheriebacillus nur mit seinem Namen bezeichnet wird.

Nach der Entdeckung des Diphtheriebacillus wurden mehrere ähnliche Bacillen beschrieben; auch LÖFFLER selbst kannte andere, dem echten Diphtheriebacillus gleichende Bakterien.

LEHMANN und NEUMANN faßten im Jahre 1896 den Diphtheriebacillus und die ihm ähnlichen Bakterien in ein gemeinsames Genus zusammen. Sie bezeichneten das Genus als *Corynebacterium* und den Diphtheriebacillus als *Corynebacterium diphtheriae* LÖFFLER. Man hat die von LEHMANN und NEUMANN empfohlene Benennung, Einteilung und Beschreibung allgemein angenommen; ihre Definition dient mit geringen Ergänzungen und Änderungen noch immer als Grundlage der Einteilung der *Corynebakterien*.

1. Morphologie und Färbung des *Corynebacterium diphtheriae*.

Die am meisten charakteristische Eigenschaft des Diphtheriebacillus ist sein außergewöhnlicher Polymorphismus. Auch die unter ganz gleichen Umständen befindlichen Individuen desselben Stammes zeigen eine sehr große morphologische Mannigfaltigkeit. Gerade dieser hochgradige Polymorphismus verleiht dem mikroskopischen Bilde die Stabilität, mit deren Hilfe die rasche bakteriologische Diagnose ermöglicht wird. Die Bakterien zeigen bezüglich ihrer Länge, Dicke, gerader oder gekrümmter Form, der Lagerung zueinander und hinsichtlich ihrer Färbung große Mannigfaltigkeit.

a) Morphologie und Färbung des *Corynebacterium diphtheriae* in Kulturen.

Die auf LÖFFLERSchem Serum bei 37° C gewachsenen jungen, 18 bis 20 stündigen Kulturen weisen mikroskopisch ein sehr mannigfaches Bild auf. Es finden sich Bacillen verschiedenster Größe, von den kokkenartigen Formen angefangen bis zu den fast fadenförmigen Stäbchen, deren Länge zwischen 2 und 8 μ wechselt, doch gibt es auch 13 μ lange Exemplare; ihre Dicke schwankt

zwischen $0,2-0,8\mu$. Die meisten Bacillen stellen mehr oder minder gekrümmte, an den Enden abgerundete, seltener etwas spitze Stäbchen dar. Der Bacillenleib ist selten von regelmäßig zylindrischer Form, meistens ist das eine Ende — oder auch beide — kolbenförmig verdickt, wodurch die Stäbchen die charakteristische Kolben- oder Keulenform erhalten bzw. einem Ausrufzeichen oder einem Trommelschlegel ähnlich werden. Manchmal ist die Verdickung auch in der Mitte oder nur dort zu sehen.

Der Diphtheriebacillus färbt sich mit sämtlichen in der bakteriologischen Technik angewandten Färbemitteln, von denen sich einige zur Demonstration seiner spezifischen färberischen Eigenschaften ganz besonders eignen.

Mit *verdünnten Farbstoffen* färbt sich der Diphtheriebacillus sehr ungleichmäßig: es wechseln blaß und dunkel gefärbte Teile miteinander ab; ein andermal nehmen die dunkel gefärbten Abschnitte einen Teil des Bacillenleibes ganz regellos ein. Die verdickten Teile färben sich meistens dunkel; einzelne Bacillen färben sich zuweilen ihrer ganzen Länge nach dunkel, während an den kürzeren Formen in der Regel bloß ein mittlerer heller Streifen sichtbar ist. Mit LÖFFLER'schem Methylenblau läßt sich neben dieser Querstreifung noch eine andere färberische Eigentümlichkeit des Diphtheriebacillus erkennen: im Protoplasma, besonders in der Nähe der verdickten Pole, sind intensiver und mit einem violetten Stich gefärbte körnchenartige Gebilde zu sehen. Mit speziellen Färbemethoden färben sich diese Körnchen noch lebhafter. Bereits LÖFFLER beobachtete diese Eigentümlichkeit, doch wurde sie erst von BABES (1886), sodann beim Xerosebacillus von ERNST (1888) ausführlicher beschrieben. Die Körnchen werden zur Zeit oft als BABESSche, ERNST-BABESSche oder NEISSERSche Körnchen bezeichnet, da sie sich mit der von NEISSER (1897) empfohlenen Methode gut färben. Man nennt sie auch Polkörnchen, weil sie tatsächlich meistens an den Polen des Bakterienleibes gelagert sind. Manchmal finden sich auch in der Mitte des Bacillus solche metachromatische Körnchen, seltener kommen sie nur dort vor. In einem Bacillus sind gewöhnlich 1—2 kugelförmige oder ovale metachromatische Körnchen vorhanden, zuweilen sind auch mehrere (4—5) nach der ganzen Länge des Bacillus regellos zerstreut. BABES und ERNST hielten diese Körnchen für Sporen; zur Zeit werden sie als Volutin oder als volutinartiger Reservestoff betrachtet und somit ganz richtig auch Volutinkörnchen genannt. Die Volutinkörnchen zeigen in Zahl und Lagerung große Schwankungen, ihre Größe übertrifft bei entwickelten Individuen in der Regel die Dicke des Bacillus; sie verursachen oft die kolbenförmige Verdickung des Bacillus. In bezug auf die Lagerung der Bacillen kann man den gespreizten Fingern oder den in losen Haufen zusammenliegenden Streichhölzern gleichende kleine Häufchen, die sich in L- und V-Formen finden, die das unmittelbar nach der Teilung eingetretene Stadium repräsentieren. Diese kleinen Häufchen sind in zutreffender Weise mit den Buchstaben der chinesischen Schrift oder mit denen der Keilschrift verglichen worden. Ketten bildet der Diphtheriebacillus niemals. Bei einem Teile der Diphtheriestämme, besonders bei den aus längeren Einzelindividuen bestehenden Abarten, sind in ziemlich großer Anzahl verzweigte Formen zu beobachten. Die Verzweigungen sind meistens einfach; am häufigsten kommen die T- und V-Formen vor, manchmal zeigen sich aber an dem längeren Hauptzweig auch mehrere kleinere Äste, in anderen Fällen bilden sich am ersten Zweig auch sekundäre Äste.

In fixierten gefärbten Präparaten sind die färberischen Merkmale des Diphtheriebacillus ganz deutlich zu sehen, doch sind ihre echten, durch Fixation und Färbung nicht alterierten Formen in den von GINS empfohlenen *Tuschpräparaten* oder im hängenden Tropfen und noch mehr in Dunkelfeldpräparaten zu beobachten. In solchen Präparaten kommen die morphologische Mannigfaltigkeit des Diphtheriebacillus, die Ungleichmäßigkeit seiner Konturen und die Kolbenform vollständig zur Geltung. Im Dunkelfeld lassen sich die vielumstrittenen verzweigten Formen besonders gut untersuchen. Wir fanden, daß die Häufigkeit der verzweigten Formen je nach Stamm verschieden ist; manche Stämme zeigen auf jedem Nährboden ziemlich viele verzweigte Formen, während andere überhaupt keine oder nur wenige bilden. Die Grundlage der segmentierten Färbung ist wahrscheinlich die Struktur des Protoplasmas; im Dunkelfeld haben wir dementsprechend im Bakterienleib oft gut ausgeprägte Septa gesehen. Auch die Volutinkörnchen erscheinen häufig in Form großer, stark lichtbrechender Kugeln im Dunkelfeld. Neben diesen großen, stark lichtbrechenden Körnchen fanden wir manchmal in den Bakterien auch unregelmäßig gelagerte Flecken, die aus sehr feinen dicht aneinander geschlossenen Körnchen zusammengesetzt sind. Möglicherweise kann die ungleichmäßige Färbung des Protoplasmas zum Teil diesen Flecken zugeschrieben werden.

Das mikroskopische Bild *älterer*, 24—48stündiger oder 3—4tägiger Kulturen ist noch mannigfaltiger; es kommen darin die sog. Involutionsformen bereits in großer Anzahl vor. Die Bakterien nehmen sowohl an Länge als auch an Dicke zu und zeigen bizarre Formen. Es sind darunter auch außergewöhnlich große gekrümmte Stäbchen, riesige keulenförmige Bakterien, runde, kürbis- oder birnenförmige, auch an die Form der Sproßpilze erinnernde große Gebilde sichtbar. Die quergestreifte Protoplasmafärbung und die metachromatischen Körnchen weisen gleichfalls eine große Mannigfaltigkeit auf. Manchmal färbt sich fast der ganze Bacillus oder ein großer Teil davon dunkel. Die metachromatischen Körnchen sind mitunter derart, daß eher von einer metachromatischen Masse gesprochen werden kann, welche die größere Hälfte des Bacillus einnimmt. In mehrtägigen Kulturen färbt sich ein großer Teil der Bakterien sehr schwach.

Ein Teil der Untersucher hält diese bizarren Formen für Degenerationserscheinungen. Es ist jedoch auffällig, daß sich diese Formen auf optimalen Nährböden regelmäßig bilden; bei ihrer Entwicklung spielt keine äußere Schädlichkeit eine Rolle, wie z. B. die Herabsetzung des Nährwertes der Nährböden oder hohe Konzentration irgendeines Salzes. Auf Grund einer solchen Erwägung werden diese Formen von vielen Forschern als eine Erscheinung des normalen Entwicklungsvorganges angesehen.

Sehr junge, 4—6stündige Kulturen zeigen mikroskopisch ein viel einheitlicheres Bild: Es sind kurze, ziemlich gleichgroße und ähnlich geformte Stäbchen zu sehen, die sich gleichmäßig färben; auch metachromatische Körnchen finden sich darunter kaum. Die Kultur gleicht in solchen Fällen derjenigen des HOFFMANNschen Bacillus. In 8—10stündigen Kulturen erscheinen bereits die Volutinkörnchen; auch die Färbung ist nicht gleichmäßig, der Polymorphismus wird sodann immer ausgesprochener und es entwickeln sich die obenerwähnten mannigfaltigen Formen.

Es ist vielfach versucht worden, den Diphtheriebacillus an Hand seiner morphologischen Eigenschaften einzuteilen. Eine sehr ausführliche, in einzelnen Teilen Amerikas noch immer gebräuchliche Einteilung ist die von WESBROOK, WILSON und MC DANIEL (1899—1900). Einzelne Stämme bestehen zwar tatsächlich überwiegend aus langen, andere dagegen eher aus kürzeren Individuen, so daß zwischen ihnen auf Grund des allgemeinen Bildes entschiedene Unterschiede bestehen, doch können diese Differenzen nicht als Grundlage einer Einteilung dienen. Der vorherrschende Typus kann sich — wie dies von den englischen Forschern (A. B. D. D. F. L. W.) hervorgehoben wird — auch an verschiedenen Teilen desselben Nährbodens ändern, ja die Form des Diphtheriebacillus wird auch durch die Feuchtigkeit der Oberfläche desselben Nährbodens bedingt. Da die einzelnen Formen zum Teil Individuen verschiedenen Alters repräsentieren und ihre Entstehung andernteils auf von uns nicht beeinflussbare Faktoren zurückzuführen ist, kann die Einteilung der Bacillen auf morphologischer Grundlage als illusorisch gelten.

Die auffallendste färberische Eigentümlichkeit des Diphtheriebacillus besteht erwähnenswerth darin, daß er sich ungleichmäßig, segmentiert färbt und daß einzelne Teile des Protoplasmas in Form von Körnchen sich intensiver, evtl. in anderen Farbtönen färben. Zum Nachweis dieses Umstandes läßt sich das LÖFFLERSche Methylenblau gut verwerten.

Der Diphtheriebacillus ist nach der üblichen Technik *gram-positiv*, doch verblaßt er nach längerer Differenzierung in Alkohol. Die metachromatischen Körnchen können in der Regel dem Alkohol längere Zeit widerstehen. Von den Arten der Gattung *Corynebacterium* verblaßt der Diphtheriebacillus nach GRAM gefärbt verhältnismäßig am leichtesten, doch läßt sich sein diesbezügliches Verhalten differentialdiagnostisch nicht verwerten (LANGER und KRÜGER, SCHMITZ, JAKOBITZ, GINS, A. B. D. D. F. L. W.). Nach GRAM gefärbt ist der Diphtheriebacillus bedeutend größer und dicker als nach der Färbung mit Methylenblau; die GRAMSche Methode ergibt zwar ein Kunstprodukt, doch stellt sie die Konturen des Diphtheriebacillus, zwar etwas übertrieben, besser dar als das Methylenblau. In zweifelhaften Fällen ist die Färbung nach GRAM in diesem Sinne gut verwertbar.

Mit Hilfe *feuchter Färbemethoden* (BIE, COBBET, ROUX, PONDER, KINYOUN) ist besonders die Form des Diphtheriebacillus deutlich und den natürlichen Verhältnissen ziemlich entsprechend sichtbar. Die einzelnen Forscher haben verschiedene Farblösungen empfohlen; sehr schöne Bilder gewinnt man mit einfachem oder LÖFFLERSchem sowie mit essigsauerm Methylenblau.

Spezielle Färbemethoden. Die speziellen Färbemethoden dienen dem Zweck, die Volutinkörnchen noch mehr hervorzuheben als mit Methylenblau oder mit anderen einfachen Färbemitteln. Bereits LÖFFLER (1884) führt an, daß, im Falle man die Präparate nach Färbung mit Methylenblau in Jodlösung versetzt, die metachromatischen Körnchen viel lebhafter werden. ERNST (1888) wandte nach Methylenblau eine Bismarckbraunlösung an: die Bacillen wurden gelblich, die Volutinkörnchen dunkelblau.

Am verbreitetsten ist das NEISSERSche Verfahren (1897), das dem von ERNST vorgeschlagenen ähnlich ist, mit dem Unterschiede, daß zur Methylenblaulösung Essigsäure zugesetzt wird, wodurch die metachromatischen Körnchen das

Methylenblau viel besser binden; weder die danach angewandte Kontrastfarbe noch das zum Abspülen dienende Wasser können das Methylenblau leicht entfernen. NEISSER modifizierte später (1903) sein Verfahren, indem er statt Methylenblau das Gemisch von Methylenblau und Krystallviolett und als Kontrastfarbe Chrysoidin empfahl.

Die englischen Untersucher (A. B. D. D. F. L. W.) machen den Vorschlag, mit dem blauen Farbstoffgemisch längere Zeit, 5—10 Min. lang zu färben. Der Farbstoff scheint während längerer Zeit an die Volutinkörnchen besser gebunden zu werden. Nach unseren Erfahrungen läßt sich die blaue Farbe auch nach verlängerter Färbung zum Teil auswaschen, aus welchem Grunde wir die letzte Abspülung in der Regel unterlassen; mit dem Blaufarbstoffgemisch färben wir 8—10 Min. und mit dem Chrysoidin ganz kurze Zeit, 3—4 Sek. lang. Man hat vielfach versucht, die NEISSERSche Methode abzuändern und zu verbessern; wir überprüften im Staatlichen Hygienischen Institut von den etwa 20 vorgeschlagenen Modifikationen die von LJUBINSZKY (1905) und PERGOLA (1926). Mit dem LJUBINSZKYSchen Verfahren sind die Volutinkörnchen — wenn sie sich färben — auffallend groß, dunkelviolett, doch hat die Methode den Nachteil, daß sie nicht ganz zuverlässig ist: wir sahen manchmal in den nach NEISSER gefärbten Präparaten sehr schöne Volutinkörnchen, während in den nach LJUBINSZKY gefärbten nur zerstreut 1—2 Körnchen zu sehen waren. Die Methode von PERGOLA gleicht der von COLES früher (1899) beschriebenen. Die Präparate werden nach dem ursprünglichen essigsauren NEISSER-Blau mit Lugollösung abgespült. Nach unseren Erfahrungen bewährte sich das Verfahren von PERGOLA nicht besser als das NEISSERSche. GINS wendet zuerst einige Sekunden lang das NEISSERSche Blaufarbstoffgemisch an, behandelt sodann die Präparate nach der Abspülung 2—3 Sek. lang mit einer Lugollösung, in der 1%ige Milchsäure enthalten ist. Einzelne Forscher bestätigten die Daten von GINS, während andere überhaupt keine oder nur geringe Vorzüge dieser Methode sahen. NEISSERS ursprüngliches Verfahren ist anscheinend durch keine der bisher empfohlenen Modifikationen wesentlich verbessert und aus dem allgemeinen Gebrauch auch nicht verdrängt worden. Auch bei der NEISSERSchen Färbung kommt es vor, daß in einzelnen Präparaten die Volutinkörnchen sich mitunter überhaupt nicht oder kaum färben; darin scheint der Nachteil des NEISSERSchen Verfahrens zu liegen. In Frankreich verwendet man noch immer mit Vorliebe den alten Farbstoff nach ROUX, der ein Gemisch von Dahliaviolett und Methylgrün darstellt; eine gewisse Ähnlichkeit damit zeigt auch die STOLTENBERGSche Farblösung (1924), die in 1%iger essigsaurer Lösung die gleiche Menge von Methylgrün und Toluidinblau (0,25%) enthält. Sie hat den Vorteil, daß der Farbstoff für die Körnchen und für den Bakterienleib in einer einzigen Lösung vorhanden ist, doch hat sie den Nachteil, daß sie eine blasse Färbung ergibt und daß der Untersucher bei der Überprüfung einer größeren Anzahl von Präparaten rasch ermüdet. Die von GUTSTEIN empfohlene vierzeitige Färbung eignet sich zu praktischen Zwecken ebensowenig wie die MÜLLERSche dreizeitige Färbung (1924). Die Färbung mit Azur II nach GUTSTEIN und NEISSER (1928) ist an einem größeren Material noch nicht überprüft worden.

Der modifizierte NEISSERSche Farbstoff und das LÖFFLERSche Methylenblau sind auch heutzutage noch unsere besten Färbemittel zur Färbung des Diphtheriebacillus.

b) Morphologie des *Corynebacterium diphtheriae* in Pseudomembranen und im Organismus.

Der Diphtheriebacillus gleicht in Pseudomembranen den von Nährböden entnommenen Bacillen, doch ist seine Form nicht so mannigfaltig und vielseitig wie bei diesen. Die Bacillen finden sich meistens in den oberen Teilen der Pseudomembran in mehr oder minder dichten Häufchen; sie können in solchen Fällen tatsächlich am besten mit einem Haufen Streichhölzchen verglichen werden (A. B. D. D. F. L. W.). Die oberste Schicht der Pseudomembranen besteht öfters aus Kokken und anderen Bakterien. Über die Form der Diphtheriebacillen an anderen Stellen des Organismus findet man sehr wenige Daten. GINS und FORTNER (1926) untersuchten die Form des Diphtheriebacillus im Meerschweinchenhoden, wobei sie fanden, daß die schlanken Stäbchen typisch gelagert, doch die kolbigen Verdickungen kaum ausgesprochen waren; nur die Gestalt der von den Leukocyten phagocytierten Bakterien war mannigfaltig und näherte sich derjenigen der von Nährböden entnommenen Bacillen.

2. Züchtung des *Corynebacterium diphtheriae*.

Der Diphtheriebacillus kann auf sämtlichen Nährböden gezüchtet werden, die man in der Regel zu allgemeinen bakteriologischen Zwecken verwendet.

Das Optimum der Wachstumstemperatur bewegt sich um 35—37° C, bei welcher Temperatur die Kolonien anfangs rasch wachsen und in einigen Tagen ihre maximale Größe erreichen. Bei Zimmertemperatur dauert das Wachstum auch 2—3 Wochen an. Die Vermehrung der Diphtheriebacillen hört über 40—41° C und unter 10—11° C auf. Auch in praktischer Hinsicht ist KLEINs Beobachtung (1890) von Belang, wonach das Wachstum in Milch bei 18—20° C intensiver ist als bei 37° C.

Der Diphtheriebacillus ist ausgesprochen aerophil, was auch daraus hervorgeht, daß die meisten Stämme auf flüssigem Nährboden auf der Oberfläche in Form eines dünnen Häutchens wachsen, und daß bei den auf hohem Agar wachsenden Schüttelkulturen in der Nähe der Oberfläche mehr und größere Kolonien vorhanden sind als in der Tiefe. In solchen Agarkulturen ist aber auch in den tiefsten Agarschichten ein Wachstum zu beobachten; der Diphtheriebacillus ist somit kein obligater Aerobier, doch benötigt er zum optimalen Wachstum eine reichliche Oxygenmenge. Der Oxygenbedarf wechselt je nach Stamm und Nährboden.

Gegen die Reaktion des Nährbodens ist der Diphtheriebacillus nicht besonders empfindlich; die zwei extremen Grenzen bewegen sich nach WALBUM um p_{H} 5,2—8,9. Die allgemein angewandten, schwach alkalischen Nährböden eignen sich somit zu Kulturen für diagnostische Zwecke; bei Toxinproduktion wird die Grenze viel mehr eingeschränkt.

a) Züchtung des *Corynebacterium diphtheriae* auf festen Nährböden.

Auf *gewöhnlichem Nähr-Agar* wachsen die meisten Diphtheriestämme gut, besonders wenn sie bereits vorher einige Generationen hindurch auf künstlichem Nährboden gezüchtet worden sind. Auf Agar tritt ein ziemlich langsames Wachstum ein; die Kolonien sind nach 20—24 Stunden noch sehr klein, in der

Regel nicht größer als 1 mm und auch nach einigen Tagen erst 2—3 mm groß. Die jungen Kolonien sind grauweiß, durchscheinend, die älteren etwas gelblich und weniger durchscheinend.

Das mikroskopische Bild der Agarkulturen ist gleichmäßiger als das der bereits beschriebenen, auf LÖFFLERSchem Blutserum gezüchteten Kulturen. Der Polymorphismus ist nicht so hochgradig, die Bacillen sind kürzer und von regelmäßigerer Gestalt; metachromatische Körnchen finden sich in viel geringerer Zahl und die sog. Involutionsformen zeigen keine so extremen, bizarren Formen.

Auf *Glycerinagar* wächst der Diphtheriebacillus besser als auf gewöhnlichem Agar; 2—3% Glyceringehalt ist am entsprechendsten. Das Glycerinagar eignet sich besonders zur Isolierung von Diphtheriebacillen. Sowohl die Form der Kolonien als auch die der Bacillen gleicht derjenigen der Kultur des gewöhnlichen Nähragars.

Auch auf *Gelatine* wächst der Diphtheriebacillus, doch — der niedrigen Temperatur entsprechend — sehr langsam. Das Wachstum dauert wochenlang und die einzelnen Kolonien werden erst nach einigen Tagen makroskopisch sichtbar. Die Gelatine wird durch den Diphtheriebacillus niemals verflüssigt. Das morphologische Bild der Kolonien und der Bacillen ist ähnlich dem der auf Agar gewachsenen, Involutionsformen fehlen oft vollständig.

Auf *Kartoffeln* wächst zwar der Diphtheriebacillus, doch in Form eines makroskopisch überhaupt nicht oder kaum sichtbaren, feinen, evtl. glänzenden Belages. Sein diesbezügliches Verhalten läßt sich zur Unterscheidung von den übrigen ähnlichen Bakterien verwerten.

Die Züchtung auf dem LÖFFLERSchen geronnenen Serumnährboden werden wir bei der Schilderung der speziellen Nährböden besprechen.

b) Züchtung des *Corynebacterium diphtheriae* auf flüssigen Nährböden.

Beim typischen Wachstum bildet sich auf der Oberfläche der *Bouillon* eine grauweiße Membran und am Boden des Gefäßes ein körniger Niederschlag; sonst bleibt die Bouillon krystallklar. Die Fleischbrühe wird durch einzelne Stämme — besonders nach der Isolierung — neben mehr oder minder großer Sedimentbildung gleichmäßig getrübt. Dies kommt auch bei solchen Stämmen vor, die längere Zeit auf festem Nährboden gezüchtet worden sind, doch wachsen auch diese nach einigen Überimpfungen typisch. Die in Bouillon gezüchteten Diphtheriebacillen sind unter dem Mikroskop gewöhnlich schlanker und etwas länger als die auf festen Nährböden gezüchteten; der Polymorphismus ist gut ausgeprägt und nach einigen Tagen erscheinen typische Involutionsformen.

In *Milch*, besonders in roher Milch, wächst der Diphtheriebacillus sehr gut, bei Zimmertemperatur wächst er sogar besser in Milch als in Bouillon (SCHOTTELIUS 1896, EYRE 1899). Der Diphtheriebacillus erzeugt in der Milch ein wenig Säure, doch bringt er sie nicht zur Gerinnung.

c) Spezielle Nährböden zur Züchtung des *Corynebacterium diphtheriae*.

Zur Züchtung des Diphtheriebacillus wird noch immer meistens das von LÖFFLER ursprünglich empfohlene, geronnene Blutserum als Nährboden angewandt.

Der Diphtheriebacillus wächst auf dem LÖFFLERSchen Nährboden bei 37° C viel rascher und kräftiger als die in der Mund- und Nasenhöhle befindlichen Begleitbakterien oder als viele andere Bakterien. Die Kolonien sind bereits 6—8 Stunden nach der Verimpfung makroskopisch deutlich sichtbar und erreichen nach 20—24 Stunden eine Größe von 1—2 mm. Sie sehen weißlich aus und sind ziemlich gewölbt, sind meistens rund oder rundlich, haben gleichmäßige Konturen und ihre Oberfläche ist glänzend. Liegen sehr viele Kolonien nebeneinander oder fließen sie zusammen so ist die Kultur von grauweißer Farbe, mit einem Stich ins Gelbliche. Diese blaßgelbe Farbe wechselt je nach Stamm und Nährboden. Bei schwacher Vergrößerung erscheint die Oberfläche der Kolonien fein gekörnt. Nach einigen Tagen erreichen die Kolonien auch eine Größe von 4—5 mm, ihre Oberfläche wird trocken, uneben; auch die regelmäßigen, scharfen Ränder der Kolonien werden zerrissen. Die älteren Kolonien sind nicht mehr so gleichmäßig vorgewölbt, es ragen eher ihre zentralen Teile hervor; sie besitzen oft gut ausgeprägte konzentrische Ringe.

Obwohl die Vorzüglichkeit des LÖFFLERSchen Serums durch die jahrzehntelange Anwendung erwiesen worden ist, hat man es doch vielfach zu verbessern versucht.

Es ist ein großer Nachteil des LÖFFLERSchen Nährbodens, daß er nicht durchsichtig ist; außerdem ist seine Herstellung nicht so einfach und auch die Anschaffung des dazu erforderlichen Serums ist manchmal (besonders zu Kriegszeiten) mit Schwierigkeiten verbunden. Es erübrigt sich wohl, sämtliche empfohlenen Abänderungen anzuführen; es sei nur soviel bemerkt, daß sie sich alle als unzulänglich erwiesen haben, was am besten daraus hervorgeht, daß keine derselben eine ausgedehntere Verwendung gefunden hat. Es sind natürlich auch viele Nährböden von anderer Zusammensetzung als der LÖFFLERSche empfohlen worden, die überdies noch den Vorteil haben sollen, daß sie elektiver sind als das LÖFFLERSche Serum, oder auf denen der Diphtheriebacillus infolge der Farbe oder der äußeren Erscheinung der Kolonien von anderen Bakterien gut differenziert werden kann. Die dieser Gruppe angehörenden Nährböden enthalten zumeist Tellurverbindungen, die einesteils die Elektivität des Nährbodens erhöhen, andernteils wächst darauf der Diphtheriebacillus infolge des Freiwerdens des Tellurs in schwarzen oder zum Teil schwarzen Kolonien, während die Kolonien der übrigen Bakterien überhaupt nicht oder erst viel später schwarz werden. CONRADI und TROCH (1912) bereiteten einen Nährboden aus Rinderserum, zu dem sie Calcium tellurosum zusetzten. J. F. SMITH (1914) empfahl Serumagar mit Kalium tellurit. Keiner dieser Nährböden ist dem LÖFFLERSchen Serum überlegen. Neuerdings empfahl PERGOLA (1926) einen Nährboden aus Natrium tellurit, Serum und Eigelb. DOUGLAS (1922) verwendet trypsinhaltiges Serumagar mit Kalium tellurit. K. W. CLAUBERG (1928) empfiehlt als Nährboden Telluragar mit Hämoglobin und Ascites. Der Nährboden von V. D. ALLISON und F. H. AYLING (1929) gleicht dem von DOUGLAS, doch wird noch Kupfersulfat zugesetzt, wodurch der Nährboden elektiver wird und die Kolonien des Diphtheriebacillus von denen anderer Bakterien noch mehr abweichen.

Durch all diese Nährböden werden Form und Färbung des Diphtheriebacillus mehr oder minder stark beeinflußt.

PESCH und KRÄMER (1930) empfehlen Nährböden ähnlicher Zusammensetzung (cystinhaltiges Blutagar mit Kupfersulfat und Tellur) in erster Reihe

zur Anreicherung. Sie verimpfen die Kultur nach 14—16 Stunden von ihrem Nährboden auf LÖFFLERSches Serum, um dadurch die nachteiligen morphologischen und färberischen Veränderungen zu beseitigen. Dies bedeutet natürlich teils Zeitverlust, teils Mehrarbeit. Der PERGOLASche Nährboden wird von BRUGI (1928), der DOUGLASSche von den englischen Forschern (A. B. D. D. F. L. W.) gerühmt.

Mit diesen neuerdings empfohlenen Nährböden ist noch keine größere Anzahl von Untersuchungen angestellt worden, doch scheinen sie einer Überprüfung wert zu sein.

3. Biologische Tätigkeit des *Corynebacterium diphtheriae*.

a) Toxinproduktion, Tierpathogenität.

Die wichtigste Eigenschaft des Diphtheriebacillus besteht zweifellos darin, daß er sowohl im Organismus als auch auf künstlichen Nährböden ein sehr wirksames Toxin produziert. Die Einzelheiten der Toxinbildung und die Tierpathogenität des Diphtheriebacillus wird in einem besonderen Abschnitt besprochen.

b) Hämotoxische Eigenschaften.

Der Diphtheriebacillus übt in Bouillonkultur oft eine hämotoxische Wirkung aus. Aus den Untersuchungen von SCHWONER, KLEWE, Z. BOHDANOWICZOWNA und A. LOWRINOWICZ ist es bekannt, daß nicht jeder Stamm Hämotoxin produziert; da die Stämme diese Eigenschaft auch einbüßen können, läßt die Hämotoxinbildung sich differentialdiagnostisch nicht verwerten, wie dies früher von einzelnen Verfassern angenommen wurde.

c) Indolbildung.

Gegenüber früheren und zum großen Teil entgegengesetzten Untersuchungen weisen neuere, mit sorgsamer Technik angestellten Untersuchungen darauf hin, daß der Diphtheriebacillus kein Indol bildet.

d) Gärungsvermögen des *Corynebacterium diphtheriae*.

ROUX und YERSIN (1888) fanden, daß der Diphtheriebacillus in Bouillon Säure bildet. Es ergab sich, daß die Säurebildung mit dem in der Fleischbrühe vorhandenen Muskelzucker zusammenhängt. Von nun an wurde die Aufmerksamkeit dem Gärungsvermögen des Diphtheriebacillus zugewandt. Viele Forscher haben sich mit den zuckerspaltenden Eigenschaften des Diphtheriebacillus befaßt, doch herrscht diesbezüglich seit L. MARTINs Untersuchungen (1898) bis auf den heutigen Tag keine einheitliche Ansicht. Es bestehen insbesondere hinsichtlich der Zerlegung von Saccharose und Lactose gewisse Abweichungen. Im Gegensatz zur Auffassung L. MARTINs und einiger anderer Untersucher wird die Zerlegung der Saccharose von neueren Forschern im allgemeinen in Abrede gestellt (KNAPP, ZINSSER, PRIESTLEY, MORSE, KOLMER, JORDAN, SMITH und KINGSBURY, EAGLETON und BAXTER, OKELL und BAXTER, CHRISTIANSEN, R. QUIROGA und A. B. D. D. F. L. W.). Bezüglich der Lactose wies bereits ZINSSER darauf hin, daß der Zucker entweder unrein ist oder daß er sich bei der Sterilisation ändert.

Die englischen Forscher (A. B. D. D. F. L. W.) gelangten während der Untersuchung des Lactosegärungsvermögens zum Ergebnis, daß die durch Hitze sterilisierte Lactose entweder von einigen Stämmen abgebaut wird, oder die Reaktion ist unsicher und schwer ablesbar, während die Lactose, wenn sterilisiert durch Filtrieren, ohne Erhitzung, von keinem Stamm abgebaut wird. Sie verwendeten den HISSCHEN Serum Nährboden. Sehen wir von den Untersuchungen L. MARTINS, einiger früherer Forscher und E. MANSHEIMS (1930) ab, so können wir aus den Arbeiten der obenerwähnten zahlreichen Untersucher, von denen einige 40—50, die englischen Forscher (A. B. D. D. F. L. W.) sogar 68 Stämme untersucht haben, letzten Endes folgenden Schluß ziehen: Sowohl der virulente als auch der avirulente Diphtheriebacillus zerlegt die Dextrose, Maltose, Galaktose und Lävulose unter Säurebildung, ohne Gasbildung, wogegen die Saccharose und Lactose nicht abgebaut wird.

In unserem Institut werden die zur Differenzierung der Darmbakterien verwendeten zuckerhaltigen Nährböden zwecks Vermeidung der Hydrolyse der Zuckerarten nicht durch Hitze sterilisiert, sondern durch BERKEFELD-Filter filtriert (LOVREKOVICH 1930). Dies brachte uns auf den Gedanken, zur Untersuchung der Gärungseigenschaften des Diphtheriebacillus unter Zusatz von Ascites denselben Nährboden zu verwenden. Unser Nährboden besteht aus 1%iger Peptonlösung mit $\frac{1}{2}$ % Kochsalz, zu dem wir pro Kubikzentimeter 1 Tropfen Ascites zusetzen. Zum Nachweis der Säurebildung verwenden wir den ANDRADESCHEN Indicator (mit NaOH entfärbtes Fuchsin).

Wir untersuchten auf diesem Nährboden 51, etwa zur Hälfte virulente Stämme verschiedener Herkunft. Die Stämme erschienen kulturell und mikroskopisch als typische Diphtheriebacillen. Sämtliche 51 Stämme verhielten sich ganz übereinstimmend: sie vergärten die Dextrose und Maltose, die Saccharose, Lactose und Mannit wurden nicht zerlegt; die Vergärung von Galaktose und Lävulose untersuchten wir nicht. Die Beobachtungszeit dauerte bei einer Temperatur von 37° C 8 Tage.

4. Vitalität und Widerstandsfähigkeit des *Corynebacterium diphtheriae*.

a) Die Lebensdauer des Diphtheriebacillus ist auf den einzelnen Nährböden, je nach deren Zusammensetzung, großen Schwankungen unterworfen. Auf zuckerhaltigen Nährböden tritt z. B. ein schnelleres Wachstum ein, doch bleiben die Kulturen nicht lange lebensfähig. Auf LÖFFLERSCHEM Serum und auf Agar bleiben die Stämme durchschnittlich 3—4 Monate lang lebenskräftig, obwohl diesbezüglich zwischen den einzelnen Stämmen große Unterschiede bestehen (GINS). Ganz außergewöhnlich ist NEDRIGAILOFFS Beobachtung (1901), der auf einem zugeschmolzenen Serumröhrchen selbst nach 4 Jahren virulente, lebensfähige Bakterien fand.

b) Gegen hohe Temperaturen sind besonders die von Kulturen herrührenden Diphtheriebacillen nicht sehr resistent; bei 58° C gehen sie in 10 Min. zugrunde (ROUX und YERSIN 1896). Dagegen bleiben sie in eingetrockneten Pseudomembranen bei 98° C auch eine Stunde lang lebensfähig.

Niedrige Temperaturen verträgt der Diphtheriebacillus viel besser. TESTI (1902) kühlte eine wässrige Bacillensuspension zuerst bis auf —20° C ab, erhitzte sie sodann auf + 37° C und wiederholte dies 12mal; die Bakterien blieben

lebenskräftig und virulent. MC FADYEN und ROLAND (1900) hielten Diphtheriebacillen 7 Tage lang auf -190°C und 10 Stunden lang auf -252°C ; die Bakterien vertrugen auch die letztgenannte Temperatur ohne jedwede Schädigung.

c) Direktes Sonnenlicht tötet den Diphtheriebacillus rasch, in wenigen Stunden ab; ältere Bouillonkulturen sind am meisten resistent.

d) Gegen Desinfizientien ist der Diphtheriebacillus ziemlich empfindlich, doch lassen sich die diesbezüglichen Untersuchungen miteinander kaum vergleichen, da sie nach ganz verschiedenen Methoden angestellt worden sind. 1%iges Karbol tötet die Diphtheriebacillen in 1 Min. ab, 1⁰/₁₀₀iges Sublimat in 1 Min., 1%iges Lysol in 10 Min., 1%iges Perhydrol in 3 Min., 1/2%iges Favestol in 5 Min., Eukupin (SCHÄFFER 1916) in einer Verdünnung von 1 : 2000—1 : 8000 in einigen Minuten; das letztgenannte Mittel ist schon in einer Verdünnung von 1 : 50 000 wachstumshemmend.

e) Die Lebensdauer der Diphtheriebacillen kann in Sand, Lehm, Erde, Wasser, in verscharrten Kadavern, an künstlich infizierten Gebrauchsgegenständen — je nachdem, ob sie sich in feuchtem oder in trockenem Mittel aufgehalten haben und ob sie der Lichtwirkung ausgesetzt gewesen sind — zwischen 1—180 Tagen schwanken (REYES 1895, LEIGHTON 1901, MONTEFUSCO 1896, KLEIN 1899, TALLO, LO PRESTI 1929).

In Milch können die Diphtheriebacillen nicht nur leben, sondern — besonders in roher Milch — sich auch gut vermehren, wenn die Milch nicht verunreinigt ist und der Diphtheriebacillus durch andere Bakterien nicht unterdrückt wird.

In Butter bleibt der Diphtheriebacillus 2 Tage lang am Leben, doch büßt er seine Virulenz in einigen Stunden ein (MONTEFUSCO 1896).

Nach MONTEFUSCO ist der Diphtheriebacillus im Brot 24 Stunden lebensfähig (1886).

Auf den Objektträger gestrichen und eingetrocknet können die Diphtheriebacillen bei Zimmertemperatur über 24 Tage lang am Leben bleiben. Nach der in der bakteriologischen Technik üblichen Fixierung und nach 5 Min. langer Färbung mit Methylenblau lassen sich die Diphtheriebacillen vom Objektträger oft noch fortzüchten, wogegen sie mit Karbolfuchsin, nach GRAM oder NEISSER gefärbt, absterben (THURN 1914).

In eingetrockneten Pseudomembranen zeigen die Diphtheriebacillen eine ziemlich große Zähigkeit; nach LÖFFLER (1890) bleiben sie 14 Wochen, nach PARK und BEEBE (1895) 17 Wochen, nach ROUX und YERSIN (1890) im Dunkeln bei Zimmertemperatur 5 Monate lang lebenskräftig.

5. Vorkommen des *Corynebacterium diphtheriae* außerhalb des menschlichen Organismus.

Bei Haustieren kommt der echte Diphtheriebacillus sehr selten vor. Die diesbezüglichen älteren Angaben lassen sich wegen des Mangels exakter Untersuchungsmethoden kaum verwerten. COBBETT (1900), MINETT (1920), KLIEWE und WESTHUES (1925) fanden bei Pferden echte, zum Teil virulente Diphtheriebacillen. SPIEGELBERG (1915) und LITTERER (1925) beobachteten bei Geflügel zum Teil virulente Diphtheriebacillen. HENRY (1920) züchtete vom Kuheuter virulente Diphtheriebacillen. Es ist aber nicht wahrscheinlich, daß die Haustiere bei der Verbreitung der Diphtherie eine größere Rolle spielen.

Man hat zwar Diphtherieepidemien nicht selten auf verschiedene Nahrungsmittel zurückgeführt, doch sind Diphtheriebacillen — mit Ausnahme der Milch — in Nahrungsmitteln niemals nachgewiesen worden. Auch in der Milch gelingt der Nachweis nur selten: es gibt kaum 5—6 Fälle, von denen es außer allem Zweifel festgestellt werden kann, daß der gezüchtete Bacillus echter Diphtheriebacillus war.

Auch in der Umgebung des Menschen und an den Gebrauchsgegenständen wurden Diphtheriebacillen gefunden. TJADEN (1907) und BÜSSING (1907) konnten aus dem Fußbodenstaub der Krankensäle von Diphtherieabteilungen, WRIGHT und EMERSON (1894) aus der Bodenbürste des Krankensaales, sowie von den Schuhen und Haaren der Pflegerinnen Diphtheriebacillen züchten. WEICHARDT (1900) und HILL (1902) fanden an der von den Kranken benutzten Wäsche, den Taschentüchern, Gläsern und Spielzeugen bei je einer Gelegenheit Diphtheriebacillen, obwohl sie vom Fußboden und von sämtlichen mit den Kranken mehr oder minder in Berührung gestandenen Gegenständen Hunderte von Züchtungen angestellt hatten.

WEAVER und MURCHIE (1919) fanden an den Händen der Pflegerinnen in 13% virulente Diphtheriebacillen.

In der Luft der Krankensäle von Diphtherieabteilungen hat man niemals Diphtheriebacillen gefunden, obgleich diesbezügliche zahlreiche Untersuchungen angestellt worden sind (WRIGHT und EMERSON 1894, SUDECK 1898, COBBETT 1904, HILL 1902).

Die Diphtheriebacillen lassen sich somit zwar in der Umgebung des Menschen nachweisen, doch meistens in unmittelbarer Nähe der Kranken und Rekonvaleszenten; es ist anzunehmen, daß die betreffenden Gegenstände oder Räume kurze Zeit vor der Untersuchung durch den Kranken, seine Angehörigen oder durch den Krankenwärter infiziert worden sind. Es dürfte wahrscheinlich selten vorkommen der von ABEL beobachtete Fall (1893), daß er auf einer Spielschachtel, mit der ein Diphtheriekranker gespielt hatte, 6 $\frac{1}{2}$ Monate nach der Erkrankung virulente Diphtheriebacillen fand.

Obzwar ABELs Fall, sowie mit Kulturen und Pseudomembranen angestellte Laboratoriumsversuche darauf hinweisen, daß der Diphtheriebacillus auch außerhalb des menschlichen Organismus lange Zeit lebensfähig bleibt, können wir dennoch aus den obenerwähnten diesbezüglichen Untersuchungen und Erfahrungen den Schluß ziehen, daß dies verhältnismäßig selten vorkommt. Der Diphtheriebacillus ist nicht imstande, sich außerhalb des Organismus dauernd zu vermehren; er büßt seine Virulenz rasch ein und geht meistens in kurzer Zeit zugrunde.

6. Wechselbeziehung zwischen dem *Corynebacterium diphtheriae* und den diphtheroiden Bacillen.

In der Bakteriologie des Diphtheriebacillus und der ihm ähnlichen Bakterien — der diphtheroiden Bacillen — herrschte lange Zeit die größte Verwirrung. Die Widersprüche lassen sich zum größten Teile auf den völlig falschen und leider noch immer gebräuchlichen Ausdruck „Pseudodiphtheriebacillus“ zurückführen. Französische Verfasser verstanden darunter, besonders früher, einen avirulenten Bacillus, der sich sonst in jeder Hinsicht gerade so verhielt wie der

echte, virulente Diphtheriebacillus. Andere Verfasser bezeichneten damit in ganz weitem Sinne dem echten Diphtheriebacillus morphologisch ähnliche Bacillen. Schließlich wurde diese Benennung von einigen Forschern nur für den von HOFFMANN-WELLENHOF 1888 beschriebenen Bacillus vorbehalten. Es verursachte eine arge Verwirrung auch dieser Umstand, daß einige Forscher die durch ihnen entdeckten Bacillen mit binominalen Namen bezeichneten, obwohl die Prüfung der betreffenden Stämme noch sehr unzulänglich war und ihre artbestimmenden Eigenschaften nicht mit genügender Exaktheit festgestellt worden waren. Es ist vorgekommen, daß man solche — in diese Gruppe gehörende — Bakterien mit denselben Namen bezeichnete, von welchen die späteren exakten Untersuchungen bewiesen hatten, daß sie nicht zu derselben Art gehören. Frühere Forscher unterschieden 25, ja selbst 45 Spezies innerhalb des Genus *Corynebacterium*; BERGEY (1925) beschreibt nur mehr 16 Spezies.

Die englischen Untersucher (A. B. D. D. F. L. W.) halten neben dem echten Diphtheriebacillus bloß den HOFFMANNschen Bacillus für genügend definiert, um in eine besondere Spezies eingereiht zu werden. Nach ihrer Ansicht ist es zweifelhaft, ob das *Corynebacterium xerosis* und das *Corynebacterium coryzae segmentosum* bereits genügend definiert sind, um ihre Arteigenschaften endgültig festsetzen zu können. Diese zwei Arten beschrieben sie noch ausführlich, während sie die vielen übrigen diphtheroiden Bacillen für sich allein gar nicht zu beschreiben versuchen. Sie teilen die dem Genus *Corynebacterium* angehörenden Bacillen auf Grund ihrer Gärungseigenschaften in 12 Gruppen ein.

a) Morphologischer Zusammenhang zwischen dem *Corynebacterium diphtheriae* und den diphtheroiden Bacillen.

LEHMANN und NEUMANN faßten seinerzeit die dem Diphtheriebacillus ähnlichen Bakterien in erster Reihe an Hand ihrer morphologischen Eigenschaften in einem gemeinsamen Genus zusammen. Einige Arten der Gruppe ähneln dem als Typus des Genus bezeichneten *Corynebacterium diphtheriae* unter dem Mikroskop in der Tat so stark, daß ihre mikroskopische Differenzierung oft ganz unmöglich ist. Für die Angehörigen der diphtheroiden Gruppe ist sowohl die meistens schlanke, etwas gekrümmte oder gerade Stäbchenform als auch die nur zuweilen gleichmäßige, doch meistens segmentierte Färbung sowie die palisadenartige Anordnung charakteristisch. Die Differenzierung auf morphologischer Grundlage wird auch durch den Polymorphismus erschwert. Es läßt sich z. B. schwer entscheiden, welche Form des echten Diphtheriebacillus als normal gelten kann. Dient die auf LÖFFLERSchem Serum gewachsene 24stündige Diphtheriekultur als Vergleichsbasis, so kommt uns bereits der Polymorphismus zu Hilfe. Es findet sich kaum ein anderer diphtheroider Bacillus, der einen solchen Grad von Pleomorphismus aufweist wie der Diphtheriebacillus, besonders in Reinkulturen. Metachromatische Körnchen kommen auch bei den diphtheroiden Bacillen vor, doch entwickeln sie sich in der Regel später, sind kleiner und liegen in geringerer Zahl vor; die Involutionenformen haben im allgemeinen keine solche extreme Form und sind auch seltener. In der Mund- und Rachenhöhle des Menschen kommt von den diphtheroiden Bacillen hauptsächlich der HOFFMANNsche Bacillus vor, von dem der Diphtheriebacillus meistens schon auf Grund des mikroskopischen Bildes mit völliger Sicherheit

differenziert werden kann. Der HOFFMANNsche Bacillus erscheint in der 24stündigen LÖFFLERSchen Serumkultur als ein kurzes, verhältnismäßig dickes Stäbchen, das nur in der Mitte einen sich blaß färbenden Abschnitt zeigt; er färbt sich oft gleichmäßig. Metachromatische Körnchen finden sich nur sehr selten und sind auch dann ganz klein; die Kolbenform kommt nicht vor, das mikroskopische Bild ist im allgemeinen viel einheitlicher als beim Diphtheriebacillus. Nach GRAM gefärbt ist der HOFFMANNsche Bacillus stärker grampositiv als der Diphtheriebacillus.

Die diphtheroiden Bacillen lassen sich zwar durch die Art ihres Wachstums auf künstlichem Nährboden sowie auf Grund der Gestalt ihrer Kolonien weder vom echten Diphtheriebacillus noch voneinander unterscheiden, doch sind diese Eigenschaften in Gemeinschaft mit anderen als wertvolle Kennzeichen zu betrachten. Der echte Diphtheriebacillus bildet auf den üblichen Nährböden — insbesondere Agar — durchscheinende, feine kleine Kolonien; ein Teil der diphtheroiden Bacillen wächst auf ähnliche Art, während andere Diphtheroiden große, dicke, undurchsichtige, feuchte oder zuweilen trockene Kolonien bilden, die manchmal auch farbig sind. Der HOFFMANNsche Bacillus bildet auf Agar bei 37° C in 24 Stunden große, weißliche, glänzende, vorgewölbte Kolonien mit rundem Rand, die mit den feinen Kolonien des Diphtheriebacillus keineswegs verwechselt werden können.

Der HOFFMANNsche Bacillus wächst auf hohem Agar in Stichkulturen längs des Stiches überhaupt nicht oder kaum, während auf der Oberfläche der Agarsäule ein kräftiges Wachstum sichtbar ist. Demgegenüber wächst der Diphtheriebacillus meistens längs des ganzen Stiches gut und bildet auf der Oberfläche bloß feine Kolonien. Auf Gelatine wachsen viele diphtheroide Bacillen bedeutend intensiver als der Diphtheriebacillus; manche verflüssigen auch die Gelatine. Der HOFFMANNsche Bacillus bildet auf Gelatine nach einigen Tagen ähnliche dicke, weiße Kolonien wie auf Agar und verflüssigt die Gelatine nicht. Einzelne diphtheroide Bacillen verflüssigen das LÖFFLERSche Serum; andere wachsen ähnlich wie der Diphtheriebacillus oder bilden dickere Kolonien. Die Kolonien des HOFFMANNschen Bacillus sind auf LÖFFLERSchem Serum rund und scharf-randig; sie sind größer, weißer und glatter als diejenigen des Diphtheriebacillus. Auf Kartoffeln wächst ein Teil der diphtheroiden Bacillen in Form eines dicken Belags. Der HOFFMANNsche Bacillus bildet auf Kartoffeln — gleich dem Diphtheriebacillus — einen kaum oder überhaupt nicht sichtbaren Belag.

Schließlich sei noch bemerkt, daß der HOFFMANNsche Bacillus viel stabiler ist; er zeigt weder auf Nährböden noch in Tierpassagen so große Umwandlungen wie der Diphtheriebacillus.

b) Vergleich der Gärungseigenschaften des *Corynebacterium diphtheriae* mit denen der diphtheroiden Bacillen.

Bei der Untersuchung des Gärungsvermögens sind zwei Umstände besonders hervorzuheben: einestils müssen die Zuckerlösungen zwecks Vermeidung chemischer Veränderungen nicht durch Erhitzen, sondern durch Filtrieren sterilisiert werden, andernteils muß man auf die Reinheit der Kulturen in erhöhtem Maße achten. Infolge des Polymorphismus des Diphtheriebacillus und der diphtheroiden Bacillen kann man auf Grund des mikroskopischen Bildes oft

nicht mit Sicherheit feststellen, ob eine Reinkultur vorliegt; deshalb empfiehlt es sich, vor jeder Gärungsuntersuchung die Kultur zumindest zweimal zu überimpfen und die Weiterimpfung stets von einer Kolonie vorzunehmen.

Bereits KNAPP (1902) und ZINSSER (1907/08) verwandten die auf dem Gärungsvermögen beruhenden Abweichungen zur Unterscheidung des Diphtheriebacillus vom HOFFMANNschen und vom Xerosebacillus. Spätere Forscher (MORSE 1912, PRIESTLEY 1911/12, MELLON 1917 und EBERSON 1918) verwandten die fermentativen Eigenschaften bereits zur Einteilung der ganzen diphtheroiden Gruppe, oder sie nahmen bei der Einteilung besondere Rücksicht auf die Vergärung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich jedoch miteinander kaum vergleichen, teils weil nicht dieselben Kohlehydrate angewandt worden sind, teils da man mit verschiedenen Methoden gearbeitet hat. Die englischen Forscher (A. B. D. D. F. L. W.) untersuchten das Gärungsvermögen von 79 diphtheroiden Bacillenstämmen an folgenden Kohlehydraten: Dextrose, Maltose, Galaktose, Saccharose, Dextrin, Lactose und Mannit. An Hand ihrer Untersuchungen unterschieden sie 11, den Diphtheriebacillus inbegriffen 12 Gruppen. Hinsichtlich des Gärungsvermögens stand dem Diphtheriebacillus die von ihnen mit V bezeichnete Gruppe am nächsten. Gleich dem Diphtheriebacillus vergärte auch diese Gruppe die Dextrose, Maltose und Galaktose, doch bildete sie dicke, große Kolonien; überdies ließ sie sich auch auf Grund anderer kultureller und morphologischer Eigenschaften vom echten Diphtheriebacillus leicht differenzieren. Auch vermöge des Dextrinabbauvermögens kann diese Gruppe mehr oder minder vom Diphtheriebacillus unterschieden werden, der Diphtheriebacillus vergärte sämtliche (10) untersuchten Dextrinpräparate, während die der Gruppe V angehörenden nur ein Dextrinpräparat zerlegten. Es ergab sich, daß die einzelnen Dextrinpräparate voneinander stark abweichen und daß sie sich zu Gärungsversuchen vorläufig nicht mit absoluter Sicherheit verwenden lassen. Gruppe XI vergärte keines der sieben Kohlehydrate; dieser Gruppe gehört auch der HOFFMANNsche Bacillus an.

Man kann also den HOFFMANNschen Bacillus und noch 9 andere diphtheroide Bacillen auf Grund ihrer Gärungseigenschaften vom echten Diphtheriebacillus ganz sicher und leicht differenzieren; die letzte Gruppe (V) läßt sich neben der nicht ganz zuverlässigen Dextrinvergärung an Hand morphologischer und kultureller Eigentümlichkeiten unterscheiden.

Der virulente Diphtheriebacillus unterscheidet sich vom avirulenten bezüglich seines Gärungsvermögens nicht.

c) Serologischer Zusammenhang zwischen dem *Corynebacterium diphtheriae* und den diphtheroiden Bacillen.

Das von den Diphtheriebacillen verschiedener Herkunft produzierte Toxin ist zwar nach der Ansicht der meisten Forscher vollkommen gleichwertig, doch stellt der Diphtheriebacillus wahrscheinlich keine einheitliche Bakterienart dar, sondern er läßt sich durch serologische Methoden in mehrere Gruppen einteilen. Hinsichtlich der serologischen Gruppen ist die Auffassung noch bei weitem nicht einheitlich. Einzelne Verfasser unterscheiden 2, andere 8—14, ja noch mehr Gruppen (H. LANGER 1916, L. C. HAVENS 1920, A. S. O. BELL 1922, DURAND 1920, SMITH 1923, SCOTT 1923, EAGLETON und BAXTER 1923).

Diese Untersuchungen haben vorläufig keinen großen praktischen Wert, denn es gibt auch außer allem Zweifel echte Diphtheriebacillenstämme, die weder durch Agglutination noch durch andere serologische Verfahren in obige Gruppen eingereiht werden können.

Schon früher war man bestrebt, die serologischen Verfahren zur Differenzierung des echten Diphtheriebacillus von den diphtheroiden Bacillen zu verwerten. Die Untersuchungen von LUBOWSKI (1900), GORDON (1903), PRZEWOSKI (1912), MORSE (1912), LANGER (1916), DURAND (1918), BELL (1922), SMITH (1923) und SCOTT (1923) weisen dahin, daß zwischen dem echten Diphtheriebacillus und dem HOFFMANNschen Bacillus kein serologischer Zusammenhang besteht. PRZEWOSKI (1912), BULL und Mc KEE (1924) sowie STONE (1924) führen die Differenzierung mittels Komplementbildungsreaktion aus; nach SMITH und KAUFMANN (1922) läßt sich der Diphtheriebacillus von den Pseudodiphtheriebacillen mit Hilfe der Präcipitation mit Sicherheit differenzieren. LESIEUR (1902) fand, daß zwischen dem echten und dem Pseudodiphtheriebacillus kein serologischer Unterschied besteht, doch bezeichnet er — gleich einem großen Teil der früheren französischen Forscher — mit der Benennung „Pseudodiphtherie“ den avirulenten Diphtheriebacillus, so daß seine Untersuchungen eigentlich den Nachweis dafür erbringen, daß der virulente Diphtheriebacillus vom avirulenten durch serologische Verfahren nicht differenziert werden kann. Nur KOLMER (1912) allein beobachtete mit Komplementbindung zwischen dem Diphtheriebacillus und dem HOFFMANNschen Bacillus einen Zusammenhang. Seine Untersuchungen sind nicht bestätigt worden; die obenerwähnten zahlreichen Untersuchungen sprechen sogar dagegen. Man kann aus diesen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß der Diphtheriebacillus und die diphtheroiden Bacillen hauptsächlich der in der Mund- und Rachenhöhle am häufigsten vorkommende diphtheroide Bacillus, der HOFFMANNsche Bacillus — auch serologisch besonderen Arten angehören und daß zwischen ihnen kein serologischer Zusammenhang besteht.

d) Virulenz und Tierpathogenität der diphtheroiden Bacillen.

Der größte Teil der diphtheroiden Bacillen ist weder für Menschen noch für Tiere pathogen. Manche unter ihnen töten zwar das Versuchstier nach Verabreichung großer Dosen, doch entspricht der Krankheitsprozeß eher einer Sepsis. Die beim Meerschweinchen vorliegenden, für Diphtherie so charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen sind niemals zu beobachten. Durch diphtheroide Bacillen immunisierte Tiere bleiben für die Infektion mit Diphtheriebacillen empfänglich. Die diphtheroiden Bacillen produzieren im allgemeinen kein Toxin, das Filtrat ihrer Bouillonkultur neutralisiert das Diphtherieantitoxin nicht; dagegen findet sich im Serum mit diphtheroiden Bacillen geimpfter Tiere kein Antitoxin, das Diphtherietoxin wird durch ein derartiges Serum nicht gebunden. Obige Beobachtungen beziehen sich natürlich in vollem Maße auch auf den HOFFMANNschen Bacillus.

7. Variabilität des *Corynebacterium diphtheriae*.

Die am meisten charakteristische Eigenschaft des Diphtheriebacillus ist sein hochgradiger Polymorphismus, der auch auf einem und demselben Nährboden — besonders auf bestimmten Nährböden — sehr ausgeprägt ist. Auf den in den

Laboratorien im allgemeinen üblichen verschiedenen Nährböden ändert sich seine Erscheinungsform auch ohne besondere, diesem Zweck dienende Eingriffe; zuweilen erleiden auch seine biologischen Eigenschaften eine Änderung. Auch im Menschen- und Tierkörper (GINS, FORTNER) weicht die Form des Diphtheriebacillus von der auf dem üblichen LÖFFLERSchen Nährboden beobachteten Form wesentlich ab. Die Erscheinungsform des Diphtheriebacillus ist somit sehr labil. Im weiteren Sinne bedeutet auch dies eine Variabilität und es ist begreiflich, daß man einesteils diese Änderungen mittels künstlicher Eingriffe in eine gewisse Richtung lenken und konstantere Varianten herbeiführen kann; andernfalls können auch unter natürlichen Umständen Varianten entstehen. Es gelang schon früheren Forschern (RÖMER 1914, BERNHARDT 1915, SCHMITZ 1916), auf gewissen Nährböden oder durch Temperaturänderung die Form des Diphtheriebacillus so zu verändern, daß er dem HOFFMANNschen Bacillus ähnlich wurde, ja sie konnten sogar den Diphtheriebacillus in Kokkobacillus umwandeln. Gegen diese Untersuchungen konnte aber die Einwendung erhoben werden, daß die Kulturen auch ursprünglich nicht rein waren, welcher Einwand im Hinblick auf den Polymorphismus des Diphtheriebacillus als berechtigt erscheint. Neuerdings ist es aber gelungen, dies durch Einzelkulturen zu erreichen, also das Kriterium der Reinkultur zu sichern (LEWINTHAL 1925, CROWELL 1926). SCHMITZ wies nach, daß diese Varianten durch Komplementbindungsverfahren von den diphtheroiden Bacillen noch immer differenziert werden können. Besonders große Änderungen erleiden die Diphtheriebacillen, wenn man sie im Meerschweinchenserum züchtet: sie zerfallen in formlosen Detritus, aus dem jedoch auf entsprechendem Nährboden von neuem morphologisch typische und virulente Diphtheriebacillen gezüchtet werden können (ALMQUIST und KORAEN 1918, GINS und FORTNER 1926). PARISH (1927) gewann in einer mit Trypsin verdauten Pferdefleischbouillon eine kokkenartig wachsende Kultur, die auf LÖFFLERSches Serum verimpft in jeder Beziehung typisch war. GINS (1928) beobachtete auf Agar, zu dem er überlebende Leber- und Nierenteile zugesetzt hatte, eine in großen, vorgewölbten, glänzenden, staphylokokkenartigen Kolonien wachsende Variante, die unter dem Mikroskop dem HOFFMANNschen Bacillus glich, doch aus noch gleichmäßigeren, kurzen Stäbchen bestand. Diese Kolonien behielten die vollständige Virulenz des ursprünglichen Stammes bei, ihre Virulenz schien sogar manchmal erhöht zu sein. Setzte er zum Agar Milz oder Galle zu, so ging das Wachstum sehr langsam vor sich; obgleich diese Bacillen den auf LÖFFLERSchem Serum gezüchteten Stäbchen morphologisch vollkommen ähnlich sahen, büßten sie ihre Virulenz zum Teil oder vollständig ein. BITTER, GUNDEL und GARCIA SANCHO gewannen nach Änderung der Wasserstoffionenkonzentration avirulente Varianten. Auch durch Tierpassagen konnten viele Forscher morphologisch und biologisch veränderte Varianten züchten. RÖMER fand im Meerschweinchenblut Varianten mit veränderten Formen. KILLIAN verimpfte Diphtheriebacillen auf die Mundschleimhaut von Meerschweinchen und wies danach in den regionären Lymphdrüsen stark veränderte Formen nach. Diese und ähnliche Versuche hatten größtenteils den Zweck, den Zusammenhang zwischen dem echten Diphtheriebacillus und den diphtheroiden Bacillen, hauptsächlich dem HOFFMANNschen Bacillus evtl. den Übergang zwischen den beiden zu klären. Aus diesem Grunde wurden — besonders früher — auch nach der entgegengesetzten Richtung zahlreiche Versuche

angestellt, indem man nämlich versuchte, den avirulenten Diphtheriebacillus oder den HOFFMANNschen Bacillus in virulente Form zu überführen und die morphologischen und biologischen Eigenschaften des letzteren dem Diphtheriebacillus entsprechend zu verändern. Die Resultate dieser Untersuchungen erwiesen sich jedoch als unhaltbar.

Es gelang in der Tat, echte Diphtheriebacillen mittels künstlicher Eingriffe auf reversible oder auf mehr oder minder konstante Art in hohem Maße zu verändern, doch wiesen diese Änderungen stets den Charakter der Reduktion auf; sie erfolgten immer nach der negativen Richtung und erzeugten sog. Minusvarianten. Es ist keinem Forscher gelungen, avirulenten Diphtheriebacillen oder diphtheroiden Bacillen Virulenz beizubringen. Die diesbezüglichen Untersuchungen BAERTHLEINS (1918) lassen sich kaum verwerten, da er bei seinen Versuchen keine Antitoxinkontrolle angestellt hatte. Auch GUNDELS (1927) Untersuchungen sind nicht verwertbar, der bei einem Diphtheroiden die Erhöhung der Säurebildung beobachtete, das wäre Zeichen einer Veränderung im positiven Sinne. Es ist allgemein bekannt, daß bei den üblichen Verfahren selbst die Säurebildung unsicher ist, noch mehr eine mehr oder minder große Erhöhung der Säurebildung.

Diese Minusvarianten stellen erwähnenswertermaßen die Ergebnisse künstlicher Eingriffe dar; unter normalen Umständen behält der Diphtheriebacillus innerhalb gewisser, ziemlich weiter Grenzen seine charakteristischen Eigenschaften. POWELL (1923) erhielt aus 300 Stämmen Reinkulturen mittels Einzelkulturverfahren, welche Kulturen noch nach 2 Jahren und nach 50 Passagen ihre ursprünglichen Eigenschaften behielten, inbegriffen die Virulenz. KLINGER und SCHOCK (1916) fanden bei einem diphtheriekranken Säugling anfangs typische Diphtheriebacillen, später dem HOFFMANNschen Bacillus gleichende avirulente Bacillen. Die virulenten Bacillen kehrten im Laufe einiger Monate mehrmals wieder. Auch SCHMITZ beschreibt einen ähnlichen Fall; er bewies die Identität der atypischen Form mit dem ursprünglichen Stamm auch mittels serologischer Reaktion. Von ähnlichem Sinne ist SELIGMANNs Beobachtung, wonach von Kranken isolierte Stämme fast immer typisch und virulent sind und bei Rekonvaleszenten bereits ziemlich viele atypische Stämme vorkommen, während bei gesunden Bacillenträgern kaum die Hälfte der Stämme typisch und virulent ist. Diese Beobachtungen sind jedenfalls den exakten Untersuchungsmethoden schwer zugänglich. Eine lange Reihe der Beobachter (T. H. SMITH und WALKER 1897, COBBETT 1901, A. W. WILLIAMS 1902, KLINGER und SCHOCK 1915, WEAVER 1917, UTHEIM 1918) untersuchte die Stämme zahlreicher Rekonvaleszenten, manchmal auch monatelang, ohne eine Virulenzabnahme feststellen zu können.

Die Möglichkeit dessen, daß die Diphtheriebacillen auch unter normalen Umständen den durch künstliche Eingriffe erreichten Veränderungen gleichende, negative Umwandlungen erleiden können, läßt sich nicht bestreiten; doch auch wenn dies der Fall wäre, so bliebe noch immer der Nachweis dessen übrig, daß diese veränderten, sozusagen minderwertigen Bacillen in demselben Individuum oder in einem anderen Wirtskörper virulent werden. DUDLEY (1923) und auch andere beschrieben Fälle, wo Individuen, die lange Zeit (monatelang avirulente, Diphtheriebacillen mit sich herumgetragen hatten, an Diphtherie erkrankten, und es ließen sich bei den Betroffenen virulente Bacillen isolieren. In solchen

Fällen besteht die Möglichkeit dessen, daß sich im Rachen des Betreffenden virulente und avirulente Bacillen befanden, doch dominierte zu Beginn der Beobachtungszeit der avirulente Typus; oder die Untersuchten wurden im Laufe der Beobachtung mit anderen virulenten Stämmen infiziert. Es gibt, wie bereits erwähnt, absolut keinen sicheren experimentellen Beweis dafür, daß diphtheroide Bacillen oder avirulente Diphtheriebacillen — sei es unter künstlichen Umständen, sei es im menschlichen Organismus — virulent werden können. Die Versuche von MOSS, GUTHRIE und MARSHALL (1921) beweisen eher das Gegenteil, denn es gelang ihnen, mit avirulenten Bacillen Menschen zu infizieren, doch blieb der Stamm auch weiterhin avirulent.

Die Zahl derjenigen nimmt immer mehr ab, die — wie z. B. SCHANZ (1920) — die Ansicht vertreten, daß der Diphtheriebacillus und der HOFFMANNsche Bacillus derselben Bakterienart angehören, oder die — wie unter anderen RIEBOLD — der Meinung sind, daß der Diphtheriebacillus mit den gegenwärtigen Untersuchungsmethoden nicht identifiziert werden kann. VAN RIEMSDIJK, ENGERING, KLEWE, GINS, die englischen Forscher (A. B. D. D. F. L. W.) und viele andere Untersucher nehmen den Standpunkt ein, daß der Diphtheriebacillus und der HOFFMANNsche Bacillus unbedingt zwei verschiedenen Arten angehören und daß sich ihre Differenzierung insbesondere in praktischer Hinsicht sicher durchführen läßt.

8. Die Bildung des Diphtherietoxins.

In der Klärung der Pathogenese der Diphtherie war neben der Erkennung und Isolierung des Erregers auch die Entdeckung der Toxinproduktion des Bacillus von größter Bedeutung. ROUX und YERSIN (1888) wiesen als erste nach, daß das sterile, bakterienfreie Filtrat der mehrtägigen Bouillonkultur des Diphtheriebacillus — auf Tiere verimpft — sämtliche charakteristischen Diphtheriesymptome, mit Ausnahme der Pseudomembranbildung, hervorrufen kann. BRIEGER und FRAENKEL (1890) versuchten das Toxin enthaltende Filtrat von den übrigen Bestandteilen des Nährbodens zu trennen. Sie fällten dieses Filtrat mit Alkohol aus, dialysierten den Niederschlag, der dann eingetrocknet wurde. Die so gewonnene Substanz, deren Toxizität im Verhältnis zum Stickstoffgehalt höher war als die des Ausgangsfiltrats, ist auf Grund ihrer chemischen Reaktionen nach BRIEGER und FRAENKEL als Toxalbumin zu betrachten. Die nähere Untersuchung der chemischen Natur des Diphtherietoxins wurde durch den Umstand erschwert, daß beim Versuch einer eingehenderen Fraktionierung die meisten Reagenzien eine destruirende Wirkung auf das Toxin ausüben. Es gelang zwar einzelnen Verfassern (BRIEGER und BOER 1896, SALKOWSKI 1922 u. a.), das Toxin von den Eiweißkörpern zu befreien, doch läßt sich die Richtigkeit ihrer Versuche — in Anbetracht der entgegengesetzten Resultate zahlreicher Nachuntersucher — mit Recht in Zweifel ziehen. Die mit Hilfe von Diffusion, Dialyse und Salzausfällung angestellten Versuche sowie die Untersuchung der Eigenschaften des auf dem isoelektrischen Punkt ausgefällten Toxins weisen eher darauf hin, daß das Molekül des Toxins kleiner ist als das der Globuline und Albumine, doch größer als das der Aminosäuren (WALBUM 1929). Das Toxin stellt nach der Meinung der vorerwähnten Verfasser vermutlich eine albumoseähnliche Substanz dar.

Das Filtrat der Kultur virulenter Diphtheriebacillen kann von sehr verschiedener Toxizität sein. Der größere Teil der aus dem Rachen frisch isolierten Diphtheriebacillen produziert, auf Bouillon verimpft, innerhalb 7—10 Tagen soviel Toxin, daß $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{50}$ ccm des Nährbodenfiltrats in 4 Tagen ein 250 g schweres Meerschweinchen zu töten vermag. PARK und WILLIAMS (1896) isolierten einen Diphtheriestamm, dessen toxinbildende Fähigkeit wesentlich bedeutender war. Wird die Stärke des Toxins durch die das Meerschweinchen in 4 Tagen tötende Minimaldosis (Dosis letalis minima) ausgedrückt, so enthält das durch den Stamm PARK-WILLIAMS Nr. 8 auf entsprechendem Nährboden produzierte Toxin pro Kubikzentimeter 500—2000 Dosis letalis minima, d. h. ungefähr das 10- bis 20fache des durch die virulenten Stämme im Durchschnitt produzierten Toxins. Aus diesem Grunde wurden die weiteren Untersuchungen der Toxinbildung des Diphtheriebacillus fast ausnahmslos mit dem Stamm PARK-WILLIAMS Nr. 8 durchgeführt.

Bereits ROUX und YERSIN (1889) wiesen nach, daß die auf Bouillon verimpften und auf der Oberfläche membranartig wachsenden Diphtheriebacillen im Nährboden zuerst Säurebildung hervorrufen, die in 1—2 Tagen das Maximum erreicht. Danach setzt die Alkalibildung ein, wodurch nicht nur die in der ersten Phase entstandene Säure neutralisiert wird, vielmehr ist die Reaktion des Nährbodens am 8.—10. Tag noch alkalischer als zu Beginn. Nach ROUX und YERSIN (1889) läßt sich zur Zeit der Säurebildung kein Toxin nachweisen; die Toxinproduktion setzt mit der Alkalibildung zugleich ein und verläuft mit dieser parallel. Diese Beobachtung ist von zahlreichen Verfassern bestätigt worden. Tritt die Reversion der Reaktion aus irgendeinem Grunde nicht ein, so entsteht trotz reichlichem Bacillenwachstum doch kein Toxin. Nach BUNKER (1919) ist in dem Falle, wenn die Endreaktion des Nährbodens auch am 8.—10. Tag p_H 7,8 nicht erreicht, die Toxinproduktion nicht genügend stark.

Die Reversion der initialen Säureproduktion des Diphtheriebacillus kann durch verschiedene Faktoren herbeigeführt werden. Die Alkalibildung ist zum größten Teile das Resultat der Oxydation organischer Säuren zu Carbonaten. Vom Gesichtspunkte des Eintritts der Reversion ist die Zusammensetzung des Nährbodens von großer Bedeutung. Die wichtigsten Bestandteile des Nährbodens — Fleischextrakt und Pepton — können je nach ihrer Herstellungsweise nicht nur verschiedenen Nährwert, sondern auch verschiedenes Pufferungsvermögen besitzen. In Nährböden von niedrigem Puffergehalt tritt in Anwesenheit solcher Substanzen, aus denen der Diphtheriebacillus eine große Säuremenge produziert, keine Reversion ein. MARTIN (1898) empfiehlt zur Produktion des Diphtherietoxins das Gemisch von frisch zubereiteter Peptonlösung und vergärem Kalbfleischextrakt. In diesem Nährboden kommt stets eine Reversion zustande, die anscheinend durch einen entsprechend hohen Puffergehalt des Nährbodens günstig beeinflusst wird. Ein zur Produktion des Diphtherietoxins geeigneter Nährboden läßt sich auch durch das Gemisch verschiedener Fleischextrakte und käuflicher Peptone sowie durch Trypsin verdautes Pferdefleisch herstellen.

TH. SMITH (1897) hält es für nötig, die im Fleisch befindlichen Zuckerarten zu vergären, da der Diphtheriebacillus aus Inosit eine größere Säuremenge zu produzieren vermag als aus Dextrose; seines Erachtens nach wirkt nämlich das Inosit hemmend auf die Toxinproduktion. Nach unseren Versuchen jedoch

verläuft die Toxinproduktion in einer MARTINSchen Bouillon nach Zugabe von 0,01% Inosit um nichts ungünstiger als in einem Nährboden ohne Muskelzucker, obwohl der Inositgehalt des Pferdefleisches z. B. bloß 0,003% beträgt (JACOBSON). Wird dem Nährboden 0,2% Dextrose zugesetzt, so produziert der Diphtheriebacillus mehr Säure, doch kommt die Reversion in einem entsprechenden Nährboden stets zustande; in einer am 10. Tage filtrierten dextrosefreien Kulturflüssigkeit läßt sich in der Regel zumindest soviel Alkali nachweisen als in einer dextrosefreien.

Der Eintritt der Reversion wird auch durch die initiale Reaktion des Nährbodens beeinflußt. Wenn die Reaktion des Nährbodens bei Beimpfung unter p_H 7 ist, so bleibt die Alkalibildung meistens aus. Die initiale Reaktion ist in den meisten Nährböden zwischen p_H 7,4 und 7,8 am günstigsten (P. HARTLEY und O. HARTLEY 1922, WALBUM 1922).

Zur Untersuchung der zur Toxinproduktion unbedingt nötigen Stoffe haben zahlreiche Verfasser mit synthetischen Nährböden Versuche angestellt. GUINOCHET (1892) und USCHINSKY (1897) konnten im proteinfreien Nährboden Toxin produzieren. HADLEY (1907) beobachtete in USCHINSKYs Nährboden kein Bakterienwachstum; er hält stickstoffhaltige Substanzen für unbedingt nötig und empfiehlt als solche Glykokoll und Asparagin. BRAUN, HOFMEIER und MÜNDEL (1929) verimpften Diphtheriebacillen in Natrium asparaginicum, Cystin, Kaliumphosphat und auch andere anorganische Salze enthaltende Nährböden, ohne daß die Virulenz und das Toxinproduktionsvermögen der Bacillen abgeschwächt worden wäre. Nach ihrer Meinung wurde das Wachstum der Bacillen durch Natriumacetat günstig beeinflußt. Nach unseren Versuchen übt das Natriumacetat auch der MARTINSchen Bouillon zugesetzt einen günstigen Einfluß auf die Toxinproduktion aus.

Nach LORENTZ (1923) wird die Toxinproduktion durch Oxygen, das Wachstum dagegen durch Kohlensäure begünstigt. Nach BUNKER (1919) wirken selbst die Form und Größe des Kolbens und die Nährbodenmenge auf die Toxinproduktion ein, vermutlich infolge des Verhältnisses zwischen der freien Oberfläche und der Menge des Nährbodens. Die Beobachtung, wonach der Diphtheriebacillus trotz reichlicher Vermehrung nur unter gewissen Kulturbedingungen eine bedeutende Toxinmenge produziert, weist darauf hin, daß das Toxin kein normal bedingtes Stoffwechselprodukt des Diphtheriebacillus darstellt. Es ist aber fraglich, ob die zur Entstehung des Toxins nötigen äußeren Faktoren auf den intracellularen Stoffwechsel einwirken und das Toxin somit als ein aus dem Bacillus durch Sekretion entstehendes präformiertes Stoffwechselprodukt anzusehen ist, wie dies bereits von früheren Verfassern angenommen wurde, oder ob es extracellular, infolge der Wirkung der Stoffwechselprodukte des Bacillus auf die zur Toxinproduktion nötigen Substrate zustande kommt. Die Versuche von DERNBY und WALBUM (1923) lassen auf die letztgenannte Annahme schließen. Ihrer Meinung nach entsteht das Toxin aus den albumoseähnlichen Bestandteilen der Bouillon, unter der Einwirkung der durch die Bakterien produzierten proteolytischen Substanz.

Das bakterienfreie Filtrat des Toxins büßt auch an einem kalten und dunklen Orte an Toxizität ein, und zwar in den ersten Monaten rascher, später langsamer. Die Verminderung der Toxizität läuft dem das Antitoxin neutralisierenden Vermögen und dem Immunisierungswert des Toxins nicht parallel.

Nach SDRAWOSMYSSLOFF (1925) war ein 14jähriges Toxin nicht mehr toxisch, doch konnte es noch bei Pferden eine Antitoxinproduktion hervorrufen (in 1 ccm Serum 200 Immunitätseinheiten). Das solcherart veränderte Toxin kann nach EHRLICH als Toxoid angesehen werden.

Bei höherer Temperatur verringert sich nicht nur die Toxizität, sondern auch das Immunisierungsvermögen des Toxins in hohem Maße. ROUX und YERSIN (1889) konnten mit einem 2 Stunden lang bei 55° gehaltenen Toxin an Meer-schweinchen nur mehr eine Lokalreaktion auslösen. Nach Zusatz von 0,3—0,5% Formalin nimmt die Toxizität bei 39—40° im Thermostat noch rascher ab als ohne Formalin (RAMON 1923), doch ohne daß sich dabei die immunisierende Wirkung des Toxins vermindern würde. Nach BERTHELOT und RAMON (1925) sind auch andere Aldehyde sowie Urotropin, nach LARSON, EVANS und NELSON (1924) Natriumricinoleat von ähnlicher Wirkung; während indes das durch Formaldehyd veränderte Toxin seine Toxizität auf irreversible Art einbüßt, kann nach der Behandlung mit Natriumricinoleat die Toxizität noch reaktiviert werden. Nach NÉLIS (1926) nimmt die Toxizität nach Ozonwirkung ab, doch schwindet sie nicht vollständig.

Wir werden die Eigenschaften der bei Beibehaltung des Immunisierungswertes atoxisch gemachten Toxine im Abschnitt über die aktive Immunisierung ausführlich besprechen. Die näheren Kenntnisse über die biologische Struktur des Diphtheriegiftes werden wir in den Abschnitten „Pathologie“ bzw. „Therapie“ erörtern.

B. Die Disposition des Menschen. Die SCHICK-Reaktion als Maßstab derselben. Die Rolle der Konstitution. Bedeutung des konditionellen Momentes.

Bei der Untersuchung der Entstehungsweise der Diphtherie sind neben der Virulenz bzw. dem Toxinproduktionsvermögen des Erregers auch Menge und Eingangspforte des in den Organismus hineingelangten Diphtheriebacillus zu beachten. Doch läßt es sich auch unter Berücksichtigung dieser Umstände nicht erklären, daß einzelne Individuen trotz wiederholter Infektionsmöglichkeit nicht erkranken, wie es von SCHLICHTER bereits 1892 anlässlich einer Epidemie in einer geschlossenen Anstalt beobachtet wurde. EIGENBRODT (1893) wies auf die verminderte Empfänglichkeit in der Pubertätszeit hin, ferner darauf, daß manche Personen andere infizieren können, ohne selbst zu erkranken. Beide Verfasser erklärten ihre Beobachtungen damit, daß die Empfänglichkeit für Diphtherie individuell sehr verschieden ist. Nach ESCHERICH (1894), SHATTOCK (1895) und DOWSON (1896) stellt das Hineingelangen virulenter Diphtheriebacillen in den Organismus nur eine Bedingung der diphtherischen Erkrankung dar; die Entwicklung der Krankheit ist jedoch durch ein anderes Moment — namentlich durch die *individuelle Disposition* — bedingt. Die Verschiedenartigkeit der individuellen Disposition ist selbst innerhalb der einzelnen Familien ersichtlich. Kommt in einer Familie Diphtherie vor, so verbreitet sich die Krankheit unter den der Infektion ausgesetzten Kindern nur in einem geringen Prozentsatz. NEISSER und HEYMANN (1900) fanden auf Grund der Beobachtung von 78 Familien, daß die diphtherische Erkrankung eines Kindes bei den übrigen Kindern der Familie bloß in 20% weitere Erkrankungen zur Folge hatte.

Über ähnliche Beobachtungen berichten PÖTTER (1916) und MOLDOVAN (1926) sowie anlässlich der Tagung der Hygienischen Abteilung des Völkerbundes im Oktober 1925 auch zahlreiche andere Verfasser. Nach MOLDOVAN läßt sich der Umstand, daß die Diphtherie verhältnismäßig selten auf die übrigen Familienangehörigen übergreift, nicht auf die verschiedene Disposition der einzelnen Familienmitglieder, sondern auf die Virulenzveränderung des Diphtheriebacillus zurückführen. Seiner Meinung nach wird es nämlich auch durch die Bakterienassoziation bedingt, ob der Diphtheriebacillus eine Erkrankung erzeugt oder nicht; in Anbetracht dessen, daß innerhalb einer Familie die Bakteriengrundflora der Schleimhäute als mehr oder minder identisch angesehen werden kann, büßt der Diphtheriebacillus gegenüber den übrigen Mitgliedern derselben Familie an Virulenz ein, während sein Infektionsvermögen anderen Individuen gegenüber unverändert bleibt. MOLDOVANs Annahme bedarf noch eines Nachweises; doch auch dann, wenn man diese Annahme experimentell beweisen würde, wäre die solcherart eintretende Virulenzveränderung nur ein Faktor vom Gesichtspunkte der Entstehung und der Verbreitung der Diphtherie, und man müßte der Disposition auch in diesem Falle eine hervorragende Bedeutung zuschreiben.

Die Disposition zur Diphtherie kann zweifellos durch unspezifische Faktoren beeinflußt werden, so z. B. durch die Widerstandsverminderung der Gewebe infolge lokaler Vorgänge; viele Umweltfaktoren (z. B. soziale und Wohnungsverhältnisse) üben jedoch auf den spezifischen Faktor der Disposition, d. h. auf die Änderungen des Antitoxingehalts des Organismus eine Wirkung aus. ABEL (1894) wies als erster im Blutserum gesunder Erwachsener sowie in demjenigen Diphtherierekonvaleszenten die Anwesenheit von Antitoxin nach. WASSERMANN (1895) bestätigte diese Beobachtung; er konnte ferner auch in den Seren der von ihm untersuchten Kinder mehr als in der Hälfte der Fälle Antitoxin nachweisen. Im Anschluß an diese Beobachtung gab WASSERMANN schon damals dem Gedanken Ausdruck, daß der Antitoxingehalt des Organismus durch aktive Immunisierung entsteht, namentlich wenn im Organismus nach überstandener Diphtherie Bacillen zurückbleiben, oder nach latenter Infektion. ABEL und WASSERMANN bestimmten auch den Antitoxingehalt mittels subcutaner Verimpfung des Gemisches eines Toxins bekannter Stärke und des zu untersuchenden Serums auf Meerschweinchen. Dieses Verfahren war viel zu umständlich, um es zur Antitoxinbestimmung an einer größeren Anzahl von Individuen vorzunehmen und daraus gewisse Gesetzmäßigkeiten abzuleiten. Die Einleitung der RÖMERSchen Wertbestimmung des Antitoxins bedeutete bereits eine technische Erleichterung; doch wurde eine ausgedehntere Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Disposition bei Diphtherie und dem Antitoxingehalt des Blutes nur mit Hilfe der über den Antitoxingehalt des Organismus indirekten Aufschluß gebenden SCHICKSchen Reaktion ermöglicht.

Methoden zur Bestimmung der antitoxischen Immunität.

RÖMER und seine Mitarbeiter (1909) fanden, als sie an der enthaarten Haut von Meerschweinchen mit Diphtherietoxin intracutane Impfungen ausführten, daß $\frac{1}{500}$ der Dosis letalis minima an der Injektionsstelle noch eine Nekrose erzeugen konnte. Diese Wirkung des Diphtherietoxins war der Allgemeinwirkung des subcutan verabfolgten Toxins vollkommen proportional. Zur

Feststellung, ob sich auch die intracutane Impfung zur Wertbestimmung des Antitoxins eigne, wurde vergleichsweise das Neutralisierungsverhältnis des Toxins und Antitoxins bei intracutaner und subcutaner Impfung geprüft. Als Indicator diene bei ersterer die eintretende Nekrose, bei letzterer der Verlauf der allgemeinen Reaktionen. Das Neutralisierungsverhältnis war bei beiden Reaktionen das gleiche, infolgedessen schien auch die Hautreaktion zur Wertbestimmung des Antitoxins geeignet zu sein. In Anbetracht dessen, daß bereits eine ganz geringe Toxinmenge ($\frac{1}{500}$ der Dosis letalis minima) mittels Hautprobe an Meerschweinchen nachweisbar ist, wurde durch dieses Verfahren die Bestimmung sehr kleiner Antitoxinmengen ermöglicht. Nach RÖMERS Methode muß zuerst die geringste Toxinmenge ($\frac{Ln}{x}$) bestimmt werden, welche mit $\frac{1}{1000}$ oder $\frac{1}{10\,000}$ der Antitoxineinheit versetzt, nach einer gewissen Aufbewahrungszeit bei intracutaner Verimpfung auf ein 300—400 g schweres Meerschweinchen noch gerade Nekrose erzeugen kann. Die Antitoxinbestimmung erfolgt nach der Versetzung der verschiedenen Verdünnungen des unbekanntes Serums mit der Ln-Dosis des Toxins gleichfalls mittels Hautprobe. RÖMERS Methode hat den Vorteil, daß mit ihrer Hilfe an einem Meerschweinchen auch die Untersuchung von 8—12 Gemischen angestellt werden kann, doch ist sie zu praktischen Zwecken aus technischen Gründen ungeeignet. Vom Gesichtspunkte der Auswahl der für Diphtherie empfänglichen Individuen hat ja auch die genaue Antitoxinbestimmung des Blutes keine praktische Bedeutung; es genügt der Nachweis dessen, daß der Antitoxingehalt niedriger oder höher ist als ein gewisser Schwellenwert. KELLOGG (1922—1923) vereinfachte RÖMERS Verfahren auf Grund dieser Erwägung folgendermaßen: Er verimpft 0,1 ccm des zu untersuchenden Serums in Anwesenheit von $\frac{1}{300}$ der L_+ -Toxindosis auf Meerschweinchen intracutan. Tritt Nekrose ein, so enthält das untersuchte Blut weniger als $\frac{1}{30}$ der Antitoxineinheit; das Individuum, von dem das Blut herrührt, ist somit als empfänglich zu betrachten.

Auch dieses Verfahren erfordert aber eine Blutentnahme sowie die Wertbestimmung an Meerschweinchen im Laboratorium. Die Untersuchung der antitoxischen Immunität an einem größeren Material ist nur durch die SCHICKSche *Hautreaktion* ermöglicht worden. Nach MICHIELS und SCHICK (1912) kommt nach intracutaner Verimpfung der Minimaldosis des Diphtherietoxins nur bei solchen Individuen eine Lokalreaktion zustande, deren Blut weniger Antitoxin enthält als zur Immunität gegen Diphtherie erforderlich ist. MICHIELS und SCHICK empfehlen zur menschlichen Cutanprobe den fünfzigsten Teil der tödlichen Dosis (Dosis letalis minima) für Meerschweinchen. ZINGHER (1916) beobachtete bei Anwendung von $\frac{1}{40}$ der Dosis letalis minima besser ablesbare Resultate. O'BRIEN und seine Mitarbeiter (1922) beobachteten nach Impfungen mit $\frac{1}{50}$ der Dosis letalis minima bei 30 Kindern unsichere Reaktionen; die Ablesung wurde auch nach intracutaner Verimpfung einer um 25% erhöhten Toxinmenge nicht ausgesprochen. KORSCHUN und MAUERMANN (1924) erhöhten die zur SCHICKSchen Reaktion angewandte Toxinmenge bis auf $\frac{1}{25}$ der Dosis letalis minima, ohne dabei eine allzu starke, mit Nekrose einhergehende Reaktion beobachtet zu haben. Die Mehrzahl der Verfasser ist der Ansicht, daß zur Ausführung der SCHICKSchen Reaktion $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{40}$ Toxinmenge der Dosis letalis minima genügt.

Nach SCHICK enthält das Blut bei positiver Hautreaktion pro Kubikzentimeter höchstens $\frac{1}{30}$, nach KOLMER und MOSHAGE bloß $\frac{1}{40}$ Antitoxineinheit. Nach der Meinung verschiedener Verfasser schwankt die in 1 cm Blut enthaltende Antitoxinmenge, die zur Immunität gegen Diphtherie ausreicht, zwischen $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{30}$ Antitoxineinheit. Nach BEHRING (1914) schwankt die Immunitätsgrenze zwischen $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{100}$ Immunitätseinheit. Nach KLEIN-SCHMIDT und VIERECK (1913) genügt $\frac{1}{20}$ der Antitoxineinheit pro Kubikzentimeter zum Schutz gegen die durchschnittliche Infektion, doch kann diese Immunität durch eine massive Infektion mit sehr virulenten Bacillen oder durch eine Mischinfektion durchbrochen werden.

Bei Ausführung der SCHICKSchen Reaktion erfordern Auswahl und Verdünnungsweise des Toxins eine besondere Sorgfalt. Zwecks Vermeidung der während der Aufbewahrung eintretenden etwaigen Wertverminderung verwendet man zur SCHICKSchen Reaktion im allgemeinen abgelagertes Toxin. Nach COWIE (1916) sowie nach GLENNY und ALLEN muß man bei der Auswahl des Toxins nicht nur den Gehalt der toxischen Substanz, sondern auch ihre antitoxinbindende Fähigkeit berücksichtigen. Auf Empfehlung obiger Verfasser wird es zur Zeit in England bei der Kontrolle des SCHICKSchen Reagens erfordert, daß die intracutane Verimpfung eines $\frac{1}{20}$ Teiles der SCHICKSchen Dosis bei empfänglichen Meerschweinchen eine ausgesprochen positive Reaktion ergebe, während $\frac{1}{50}$ Teil keine Reaktion hervorrufen darf; es wird ferner erwünscht, daß eine mit $\frac{1}{1250}$ der Antitoxineinheit versetzte SCHICKSche Dosis unter ähnlichen Umständen positive Reaktion ergebe, bei Versetzung mit $\frac{1}{750}$ der Antitoxineinheit dagegen gar keine Lokalreaktion auslöse.

In den Instituten für Serumproduktion wurde das zur Ausführung der SCHICKSchen Reaktion nötige Toxin bisher unverdünnt oder in einer Verdünnung von 1 : 10—1 : 20 hergestellt, da in der zur Reaktion erforderlichen hohen Verdünnung die Toxizität selbst des abgelagerten Toxins rasch abnimmt. Nach GLENNY, POPE und WADDINGTON (1928) büßt das Toxin bei Verdünnung mit karbolhaltiger physiologischer NaCl-Lösung bereits nach einigen Minuten lang dauerndem Schütteln seine Toxizität ein. Die Toxizität eines mit karbolfreier NaCl-Lösung verdünnten Toxins vermindert sich bei Zimmertemperatur in 3 Wochen um 20%, bei 0° C innerhalb 2 Monaten um 50%. Nach der Beobachtung obiger Verfasser war das mit Pufferlösung verdünnte Toxin viel stabiler. Zu diesem Zwecke hielten sie folgendes Puffergemisch für geeignet:

57 g	krystallinischer Borax . . .	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$
84 g	Borsäure	H_3BO_3
99 g	Kochsalz	NaCl

Aus diesem Gemisch bereiteten sie eine 1,5%ige destillierte wässrige Lösung (p_{H} 8—8,4), die im Autoklaven sterilisiert wurde. Mit dieser Lösung stellten sie aus dem Toxin eine zur Ausführung der SCHICKSchen Reaktion geeignete Verdünnung her und fanden, daß ein solcherart verdünntes Toxin bei Zimmertemperatur in 3 Wochen, im Eisschrank sogar innerhalb 3 Monaten nicht in augenfälliger Weise an Stärke einbüßt. Diese Versuche wurden sodann von JOE, McENTEE (1928), KRESTOWNIKOWA (1928) sowie von BUNNEY und WHITE (1929) in vollem Maße bestätigt. Auch wir halten — in Übereinstimmung mit vielen anderen Nachuntersuchern — das in Pufferlösung verdünnte Toxin zur Ausführung der SCHICKSchen Reaktion für vollkommen entsprechend.

LEPSKI und BLAGOWESCHTSCHENSKI (1924), ferner ARISTOWSKI und LEPSKI (1924) steigern die Stabilität der Toxinverdünnung in der Weise, daß sie das Toxin mit Alkohol ausfällen und in glycerinhaltiger Kochsalzlösung auflösen. Unseres Wissens ist dieses Verfahren bisher nur in Rußland angewandt worden.

Zur SCHICKSchen Reaktion ist das Toxin solcherart zu verdünnen, daß die zur Probe nötige Dosis in 0,1—0,2 ccm Verdünnung enthalten ist. Die Injektionen sind an der Beugeseite des Unterarms stets intracutan zu geben. An dem einen Arm ist die Toxinimpfung, an dem anderen die Kontrollimpfung mit einem 10 Minuten lang bei 70—80° C inaktivierten Toxin vorzunehmen. Bereits einige Minuten nach der Toxinimpfung kann sich eine mit Rötung und geringfügiger Schwellung einhergehende Reaktion bilden, die in der Regel innerhalb 12—16 Stunden abklingt. Diese Reaktion wird durch das Impft trauma

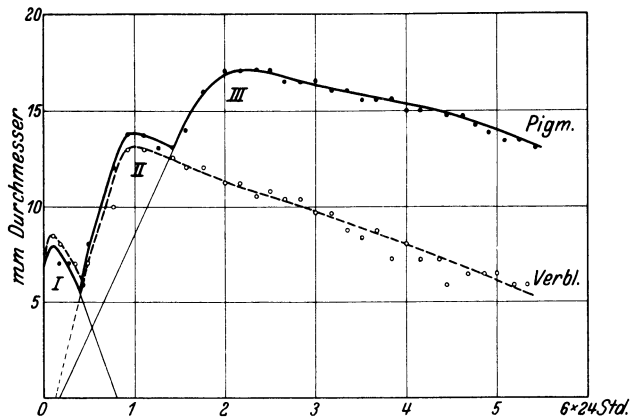


Abb. 7. Ablauf der Toxin- (ausgezogene Linie) und Toxin-Antitoxinreaktion (gebrochene Linie) nach FR. v. GRÖER und KARL KASSOWITZ.

verursacht; sie entsteht bei empfindlichen Individuen, die leicht mit Entzündung reagieren. Die positive Reaktion ist in den meisten Fällen bereits nach 24—48 Stunden deutlich sichtbar; sie tritt in Form einer Rötung und einer Schwellung mit einem Durchmesser von 8—20 mm auf, doch gelangt sie erst am 3.—4. Tag zur vollen Entwicklung (10—30 mm). Danach verschwindet sie allmählich unter Hautabschuppung; nach dem 10. Tag ist an ihrer Stelle bloß eine mehr oder minder große Pigmentation sichtbar. In seltenen Fällen ist auch eine mit Blasenbildung und Nekrose einhergehende, stark positive Reaktion zu beobachten.

Die am Kontrollarm auftretende Pseudoreaktion läßt sich von der Toxinreaktion oft kaum unterscheiden; sie kann in erster Reihe dadurch differenziert werden, daß sie schon in den ersten 24 Stunden zur vollen Entwicklung gelangt und nach 6—7 Tagen völlig verschwindet. Infolgedessen wäre bei einmaliger Ablesung eigentlich der 7. Tag am geeignetsten, doch wird die Ablesung meistens am 4. Tag vorgenommen.

Nach O'BRIEN entsteht zuweilen — insbesondere bei Pflegern — an der Stelle der SCHICKSchen Reaktion und an der Kontrollstelle eine bläuliche Verfärbung mit einem Durchmesser von 10—30 mm. Beim Auftreten dieser Reaktion hat das Blut einen genügenden Antitoxingehalt; es besteht somit

keine Empfänglichkeit. Das untersuchte Individuum ist als immun anzusehen, wenn die Reaktion negativ ausfällt oder wenn bei negativem Ausfall eine Pseudoreaktion entsteht; demgegenüber ist die betreffende Person als empfänglich zu betrachten, wenn die Reaktion positiv ausfällt oder wenn bei positivem Ausfall eine Pseudoreaktion auftritt.

Nach Ansicht vieler Nachuntersucher eignet sich die SCHICKSche Reaktion zur Bestimmung der Disposition zur Diphtherie, da ihre Resultate denjenigen der direkten Antitoxinbestimmung so ziemlich parallel laufen. Nach KELLOGG und STEVENS (1927) stimmen die Resultate der SCHICKSchen Reaktion bei der Untersuchung der natürlichen Immunität mit den Ergebnissen der Meer-schweinchenprobe nach KELLOGG völlig überein. Nach der Immunisierung mit Toxin-Antitoxingemisch wurden mittels der SCHICKSchen Reaktion um 20 bis 25% mehr Individuen für immun befunden als nach der KELLOGGSchen Probe. In einigen Fällen wurde auch die RÖMERSche Antitoxinbestimmung ausgeführt; da jedoch die Anwesenheit von Antitoxin auch mit Hilfe dieser Methode nicht nachgewiesen werden konnte, wurden dadurch die Resultate der KELLOGGSchen Probe vollkommen bestätigt. Trotzdem ist es zweifelhaft, welches Verfahren in diesen Fällen ein richtiges Bild über die Disposition gegeben hat, da nach den genannten Verfassern noch eine Impfung mit Toxin-Antitoxingemisch, zuweilen sogar die SCHICKSche Reaktion selbst genügte, um in dem vermutlich im Stadium latenter Immunität befindlichen Organismus eine Antitoxinproduktion auszulösen. BESSEMANS und POTTER (1928) führten der SCHICKSchen Reaktion parallel die Antitoxinbestimmung nach KELLOGG und überdies auch eine Komplementbindung im Blutserum aus. Sie fanden eine völlige Übereinstimmung zwischen den Resultaten der SCHICKSchen Reaktion und der KELLOGGSchen Probe, wogegen sie die Komplementbindung zur Wertbestimmung des Antitoxins für ungeeignet hielten.

PANAITESCU und ISTRATI (1925) versuchten, die SCHICKSche Reaktion an SCHICK-positiven Individuen mittels *Ophthalmoreaktion* auszuführen, doch konnten sie selbst dann, nachdem sie 2 SCHICKSche Toxindosen ins Auge eingeträufelt hatten, kein positives Resultat erreichen. KASSOWITZ (1924) nahm auf Empfehlung von R. KRAUS an 182 Kindern mit konzentriertem Diphtherietoxin Cutanproben vor. Bei den SCHICK-positiven Kindern zeigte sich auch nach der cutanen Applikation des Diphtherietoxins in sämtlichen Fällen eine Hautreaktion. Der Wert dieser leicht durchführbaren Reaktion bezüglich der Dispositionsbestimmung ist bisher noch durch keine größere Versuchsreihe erprobt worden.

Allergische Hautreaktionen.

SCHICK (1913) fand anlässlich der Untersuchung der Spezifität der Hautreaktion, daß das durch Antitoxin neutralisierte Toxin bei gewissen Individuen eine Hautreaktion auslöst, die der Toxinreaktion nicht parallel läuft. Nach seiner Annahme wird diese Pseudoreaktion durch die Bouillon oder durch das in die Bouillon hineingelangte Eiweiß des Diphtheriebacillus verursacht. BESSAU und SCHWENKE (1916) fanden, daß die die Pseudoreaktion auslösende Substanz der Toxinbouillon im Gegensatz zum Toxin thermostabil ist. Sie widerlegten dadurch die Möglichkeit dessen, daß auch die Pseudoreaktion durch das Toxin verursacht wird, indem es infolge seiner größeren Affinität zu den Geweben

sich aus dem Antitoxingemisch abspaltet. Da sie mit erhitzten Diphtheriebacillen eine ähnliche Reaktion auslösen konnten, nahmen sie an, daß die Pseudoreaktion durch das Endotoxin des Diphtheriebacillus in überempfindlichen Geweben hervorgerufen wird. Nach PARK und ZINGHER (1916) vermag auch die Bouillon eine geringfügige Pseudoreaktion zu bewirken. KOLMER und MOSHAGE (1916) konnten mit der Diphtheriebacillensuspension sowie mit dem Antitoxingemisch Hautreaktionen auslösen, die der Pseudoreaktion parallel auftraten. Eine geringfügige Pseudoreaktion beobachteten sie auch nach intracutaner Bouillonverimpfung. v. GROËR und KASSOWITZ (1920) konnten nicht nur mit dem Eiweiß toxinfreier Diphtheriebacillen, sondern auch mit den Nucleoproteiden des Typhusbacillus Pseudoreaktion herbeiführen. BRIEGER und BOER vermochten mit einem durch Zinkchlorid- und Ammoniumsulfatausfällung gereinigten und durch Hitze inaktivierten Toxin keine Pseudoreaktion hervorzurufen. Ihres Erachtens stellt die Pseudoreaktion (nach ihrer Bezeichnung „paradoxe SCHICKsche Reaktion“) keine Endotoxinreaktion dar, sondern sie ist allergischer Natur, die nach vorausgegangener unspezifischer Sensibilisierung (verschiedene Infektionen) eintreten kann. Zwischen der Tuberkulinempfindlichkeit und der Pseudoreaktion sahen sie keinen Zusammenhang. OPITZ (1921) schließt sich bezüglich der Entstehung der Pseudoreaktion im Gegensatz zu SCHICK sowie zu v. GROËR und KASSOWITZ an die Auffassung von BESSAU und SCHWENKE an. Er beobachtete mit abgetöteten Typhus- und Diphtheriebacillen eine ebensolche Hautreaktion wie mit inaktiviertem Toxin. Er hält die wirksame Substanz bei allen drei Substanzen für Endotoxin.

Obwohl die Pseudoreaktion mit der Disposition in keinen unmittelbaren Zusammenhang gebracht werden kann, scheint die Klärung ihrer Genese vom Gesichtspunkte der Ermittlung eines indirekten Zusammenhanges von Bedeutung zu sein. Insofern nämlich die Immunität gegen Diphtherie eine Folgeerscheinung vorausgegangener manifester oder latenter Diphtherieinfektion wäre, könnte man auf Grund der Annahme von SCHICK sowie von v. GROËR und KASSOWITZ erwarten, daß unter den gegen Diphtherie immunen SCHICKnegativen und den mit dem Protein des Diphtheriebacillus sensibilisierten Individuen die Pseudoreaktion in größerer Anzahl auftritt als unter den für Diphtherie Empfänglichen. Dies ist tatsächlich durch einen großen Teil der Beobachtungen mehr oder minder erwiesen worden. ZINGHER (1921) beobachtete in New-York anlässlich der an 52 000 Schulkindern angestellten SCHICKschen Reaktion unter den immunen Kindern in einem viel höheren Prozentsatz Pseudoreaktion als bei den empfänglichen. Er schließt daraus, daß sich neben der antitoxischen auch eine antibakterielle Immunität entwickelt, die durch die Pseudoreaktion zu erkennen ist. Über ähnliche Beobachtungen berichten DUDLEY (1923) in England, ferner KELLY, STEVENS und BEATTIE (1925) in Kalifornien, wogegen OPITZ (1921) zwischen den bei immunen und empfänglichen Kindern auftretenden Pseudoreaktionen keinen numerischen Unterschied fand, weswegen er es nicht für wahrscheinlich hält, daß die Pseudoreaktion mit einer vorausgegangenen Sensibilisierung durch Diphtheriebacillen in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Auch der Zusammenhang zwischen der Pseudoreaktion und dem Lebensalter spricht nach der Ansicht einzelner Verfasser für die allergische Theorie. ZINGHER

(1916), ferner v. GROËR und KASSOWITZ (1919) sahen bei kleinen Kindern nur selten Pseudoreaktion, deren prozentische Häufigkeit ihres Erachtens dem Lebensalter parallel zunahm. GROSSER und KEILMANN (1922) fanden im Gegensatz zur Beobachtung von v. GROËR und KASSOWITZ auch bei Kindern unter einem Jahr Pseudoreaktion. Die Angaben verschiedener Verfasser über die Häufigkeit der Pseudoreaktion lassen sich teils wegen der Einwirkung des Lebensalters, teils aus dem Grunde nicht miteinander vergleichen, weil die Pseudoreaktion hervorrufende Wirkung der Toxine voneinander in hohem Maße abweichen kann. KORSCHUN und MAUERMANN (1924) konnten z. B. in 9,2%, KER und MCGARRITY (1924) dagegen bloß in 0,04% Pseudoreaktion beobachten.

Über das Wesen der Pseudoreaktion kann die von ZOELLER im Jahre 1924 beschriebene *Anatoxireaktion* näheren Aufschluß geben. ZOELLER stellte mit 0,2 ccm des 1 : 100 verdünnten RAMONschen Anatoxins (mit Formaldehyd bei 39° C atoxisch gemachtes Diphtherietoxin) intracutane Impfungen an, wobei er der Pseudoreaktion gleichende Reaktionen beobachtete. Die Anatoxireaktion ist aus dem Grunde von praktischer Bedeutung, weil mit ihrer Hilfe die Individuen, welche bei der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie (in erster Linie bei der Anatoxinimmunisierung) stärker reagieren, im vorhinein ausgewählt werden können.

ZOELLER sah zwischen den durch Anatoxireaktion und den durch Bouillon, Pferdeserum sowie durch das Filtrat von Staphylokokken- und Typhuskulturen verursachten Hautreaktionen keinen Parallelismus; demgegenüber ergab die intracutane Injektion einer Suspension bei 105° C abgetöteter Diphtheriebacillen mit der Anatoxireaktion identische Resultate. Das Diphtherieantitoxin hob auch die Wirkung der durch das Anatoxin verursachten Hautreaktion nicht auf. ZOELLER beobachtete positive Anatoxireaktion bei Individuen, die eine Diphtherieinfektion überstanden haben und bei Bacillenträgern in 78%, dagegen bei Kindern, die zuvor andere akute Infektionskrankheiten überstanden hatten, bloß in 20—36%.

Die Resultate der Pseudo- und Anatoxireaktion stimmten nach ZOELLER und MANOUSSAKISS (1925) sowie nach BARROSA (1925, 1928) miteinander überein.

Zusammenfassend scheint es auf Grund der bisherigen Daten wahrscheinlich, daß die Pseudoreaktion (bzw. Anatoxireaktion) allergischer Natur ist und daß sie auf einen durch vorangegangene Infektionen, vornehmlich durch manifeste oder latente Diphtherieinfektion verursachten sensibilisierten Zustand des Organismus hinweist. An Hand der bisherigen Angaben können wir die Pseudoreaktion für keine durch Endotoxin ausgelöste Reaktion halten.

Die Pseudoreaktion unterscheidet sich von der bis nun bloß von NEILL und FLEMING (1929) sowie von NEILL, FLEMING und HARRIS in einigen Fällen beobachteten anaphylaktischen Reaktion darin, daß letztere auf Diphtherietoxin plötzlich auftritt. NEILL und FLEMING beobachteten dies zuerst bei einem Pseudo- und positive SCHICKsche Reaktion ergebenden Schüler. 5 Minuten nach der intracutanen SCHICKschen Impfung trat Jucken auf; innerhalb 15 Minuten entwickelte sich sodann eine mit breiter, erythematöser Zone von 25 mm Durchmesser umgebene Blase, die sich in 2 Stunden zurückbildete.

Diese Reaktion ließ sich neben dem SCHICKSchen Toxin auch durch Diphtherie-, Pseudodiphtherie- und Xerosebacillen auslösen, während die intracutane Verimpfung von Bouillon, ferner von Typhus-, Coli- und Pneumokokkensuspension bei demselben Individuum keinerlei Reaktion bewirkte. Die anaphylaktische Natur der Reaktion wurde dadurch erwiesen, daß die Verimpfung des Serums des überempfindlichen Individuums in die Haut zahlreicher anderer Individuen 48 Stunden nach der Impfung eine ähnliche lokale Überempfindlichkeit zur Folge hatte.

Verteilung der antitoxischen Immunität nach Altersstufen.

KARASAWA und SCHICK (1910) verwiesen als erste darauf, daß die Verteilung des Antitoxins im Blute in den verschiedenen Lebensaltern eine charakteristische Kurve aufweist. Indem sie die Daten von FISCHL und WUNSCHHEIM (1895) bekräftigten, wiesen sie im Blute Neugeborener sowie im Nabelschnurblut in hohem Prozentsatz Antitoxin nach, und zwar im Durchschnitt 0,62 Antitoxineinheiten pro Kubikzentimeter. Auf Grund nicht allzu zahlreicher Versuche schlossen sie darauf, daß die bei der Geburt im Serum befindliche Antitoxinmenge bis zum Alter von 6 Wochen aus dem Blute verschwindet. Sie konnten bei 2—12jährigen Kindern von neuem Antitoxin nachweisen, und zwar unter 24 Fällen 11mal, bei Erwachsenen in einem noch größeren Prozentsatz, namentlich unter 13 Fällen 9mal. v. GROËR und KASSOWITZ (1919) bestätigten auf Grund ihrer an einer größeren Anzahl von Individuen verschiedenen Alters angestellten Versuche die Daten von KARASAWA und SCHICK. Aus ihrer an Hand von 1062 Antitoxinbestimmungen gewonnenen Kurve ist es ersichtlich, daß die Disposition zur Diphtherie im Alter von 1—3 Jahren am größten ist, doch beträgt die Zahl der Kinder mit natürlicher Immunität auch in diesem Lebensalter 28%. Zwischen dem 15. und 18. Lebensjahre erreicht die Zahl der Immunen von neuem die bei Neugeborenen beobachtete Zahl, d. h. 84%. Auf Grund der theoretischen Analyse der Kurve führen die genannten Verfasser die Entstehung der antitoxischen Immunität auf 3 Faktoren zurück:

a) *passive*, diaplacentare Immunität, die bei Brustkindern längere Zeit besteht. Sie wird durch den ersten Kurvenabstieg angezeigt;

b) *antitoxische* Immunität, die wahrscheinlich mit der Pubertät zusammenhängt und auf welche der gegen das 13. Jahr einsetzende steilere Kurvenanstieg hinweist;

c) *aktive* Immunität, die vermutlich infolge latenter Infektion entsteht und auf welche die zwischen dem 1. und 13. Lebensjahre beobachteten Anstiege zurückgeführt werden können.

v. GROËR und KASSOWITZ führten der Antitoxinbestimmung parallel auch die SCHICKSche Reaktion aus. Bis zum Alter von 4 Jahren liefen die Kurven der SCHICKSchen Reaktion und der Antitoxinbestimmung einander vollkommen parallel; von diesem Alter angefangen fiel indes die SCHICKSche Reaktion in höherem Prozentsatz positiv aus. Die verhältnismäßig allzu hohe Anzahl der positiven SCHICKSchen Reaktionen läßt sich wahrscheinlich mit den in diesem Lebensalter in höherem Prozentsatz auftretenden Pseudoreaktionen erklären. ZINGHER (1917 und 1923), GLADYS (1921), KER und Mc GARRITY (1924), ISABOLINSKY und BOGORAD (1925) bestätigten die Daten über die Verteilung

der SCHICKSchen Reaktion. Von diesen Verfassern stellte zweifellos ZINGHER (1923) seine diesbezüglichen Versuche am größten Material an. Nach seinen Angaben (die Tabellen 1 und 2 zusammengezogen) zeigte die SCHICKSche Reaktion in New-York folgende Verteilung nach Alterstufen:

Alter	Zahl der untersuchten Fälle	SCHICK +	% der SCHICK + Fälle
6—7 Monate . .	53	30	56,6
7—8 „ . .	41	26	63,4
8—9 „ . .	62	52	83,4
9—10 „ . .	58	54	93,1
10—11 „ . .	61	53	87,0
11—12 „ . .	34	31	91,1
1—3 Jahre . . .	1 727	1 438	83,2
4—6 „ . . .	6 137	3 681	59,9
6—7 „ . . .	13 754	6 944	50,4
7—8 „ . . .	16 180	7 042	43,5
8—9 „ . . .	17 126	6 278	36,6
9—10 „ . . .	18 065	5 825	32,2
10—11 „ . . .	18 057	5 308	29,3
11—12 „ . . .	17 994	5 075	28,2
12—13 „ . . .	16 258	4 327	26,6
13—14 „ . . .	14 138	3 271	23,1
14—15 „ . . .	9 650	1 906	19,7
15—16 „ . . .	4 861	869	17,8
16—17 „ . . .	369	68	18,4
Insgesamt . . .	154 625	52 278	33,8

PECORI (1922) untersuchte den Antitoxingehalt des Blutes und die SCHICKSche Reaktion bei 59—81jährigen Individuen und fand, daß der Antitoxingehalt im höheren Alter wieder stark abnimmt.

Aus der im Kindesalter vorkommenden hohen Zahl der positiven Reaktionen bzw. aus dem häufigen Fehlen des Antitoxingehalts im Blute erklärt sich der Umstand, daß die Diphtherie eine Kinderkrankheit darstellt. SELIGMANN (1918) zieht diesen Zusammenhang in Zweifel, da das Fehlen des Antitoxins meistens im Alter von 1—3 Jahren zu beobachten ist, wogegen das Maximum der Diphtheriemortalität auf das Alter von 5—10 Jahren fällt (Berlin). Es muß indes in Betracht gezogen werden, daß das Auftreten der Diphtherie auch durch die Exposition bedingt ist, die bei den 5—10jährigen Kindern unzweifelhaft größer ist.

Einfluß der sozialen Verhältnisse, der Rasse und des Geschlechts auf die Entwicklung der antitoxischen Immunität.

ZINGHER (1921) wies an Hand der Ergebnisse der in 44 Schulen angestellten 52 000 SCHICKSchen Reaktionen nach, daß die Kinder reicher Familien in einem viel höheren Prozentsatz SCHICK-positive Reaktion ergeben als die in dichtbevölkerten Stadtteilen wohnenden, den ärmeren Volksklassen angehörenden Kinder. Je nach der Verhältniszahl der SCHICK-positiven Reaktionen lassen sich die einzelnen Schulen in gewisse Gruppen einteilen, welche Einteilung den

materiellen Verhältnissen der Schüler im großen und ganzen entspricht. Der höchste Prozentsatz der SCHICK-positiven Reaktion (67%) kam unter den wohlhabenden Schülern vor, während die Reaktion unter den in überfüllten Wohnungen lebenden, ärmeren Kindern des East Side bloß in 16—20% positiv war. In einer späteren Arbeit bekräftigte ZINGHER (1923) seine diesbezüglichen Beobachtungen an Hand einer noch größeren Anzahl von SCHICKSchen Reaktionen. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch KELLY, STEVENS und BEATTLE (1925) in Kalifornien.

ZINGHER erklärt seine Beobachtungen damit, daß in der Auslösung der natürlichen Immunität die Kontaktimmunität eine hervorragende Rolle spielt. In dichtbevölkerten Stadtteilen verursachen die in den Organismus gelangten Diphtheriebacillen nicht nur klinisch diagnostizierbare Diphtheriefälle, sondern wahrscheinlich auch sehr leicht verlaufende Schleimhautinfektionen, die eine antitoxische Immunität auslösen.

Auf ähnliche Ursachen wäre auch der Umstand zurückzuführen, daß unter der zerstreut lebenden, der latenten Kontaktinfektion weniger ausgesetzten ländlichen Bevölkerung die Zahl der positiven SCHICKSchen Reaktionen wesentlich höher ist als bei den Stadtbewohnern (ZINGHER 1921, O'BRIEN, EAGLETON, OKELL, BAXTER 1923, PANAITESCU und ISTRATI 1925, CRUICKSHANK 1928).

Mit der Kontakttheorie über die Entstehung der Diphtherieimmunität lassen sich die Beobachtungen einzelner Verfasser an solchen Volksrassen, bei denen die Diphtherie überhaupt nicht oder nur sehr selten vorkommt, schwer in Einklang bringen. HEINBECHER und IRVINE-JONES (1928) führten an Eskimos die SCHICKSche Reaktion aus und fanden, daß sämtliche untersuchten Kinder SCHICK-positiv, die Erwachsenen dagegen SCHICK-negativ waren. Diese Beobachtung ist um so schwerer verständlich, als die genannten Verfasser unter den für Erkältungen sonst empfänglichen Eskimos weder Bacillenträger noch Diphtheriekranken fanden. BAY-SCHMITH (1929) untersuchte auf dem ausschließlich von Eskimos bewohnten Kap Farwell unter 302 Bewohnern das Rachensekret von 200 Individuen auf Diphtheriebacillen, wobei er keinen einzigen Bacillenträger fand. Trotzdem waren die Erwachsenen in hohem Prozentsatz gegen Diphtherie immun. Auch die Verteilung der Reaktionen nach Altersstufen war auffällig. Er beobachtete positive SCHICKSche Reaktion zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr in 73%, zwischen 11—15 Jahren in 92% und im Alter von 31—70 Jahren in 30%. Auch in Julianehaab, unweit von Kap Farwell, fanden sich unter der gemischten Bevölkerung SCHICK-positive Individuen im Alter von 11—15 Jahren in größter Anzahl (93%). Auf Grund seiner epidemiologischen Beobachtungen hält er die spontane Entwicklung der natürlichen Immunität für wahrscheinlich. SMITS (1926) führte an javanischen Eingeborenen, in einer ziemlich diphtheriefreien Gegend SCHICKSche Reaktionen aus, wobei er unter 500 Erwachsenen in 4,5%, unter 100 Kindern in 41% positive Reaktionen gewann. TALLIAFERRO (1928) fand unter 430 Eingeborenen von Honduras 27 SCHICK-positive Individuen, unter 196 Schulkindern bloß 19.

Die Bedeutung dieser Beobachtungen wird dadurch beeinträchtigt, daß mit der SCHICKSchen Reaktion zugleich unmittelbare Antitoxinbestimmungen aus dem Serum in größerer Anzahl nicht ausgeführt worden sind, zum Nachweis, daß bei den einzelnen farbigen Rassen der negative Ausfall der SCHICKSchen Reaktion tatsächlich über den Antitoxingehalt des Organismus Aufschluß gibt.

Die Empfänglichkeit der weißen Rassen zeigt keinen augenfälligen Unterschied; trotzdem lassen die bei verschiedenen, an demselben Orte wohnenden Rassen vorgenommenen Reaktionen gewisse Differenzen vermuten. Auch aus den New-Yorker Daten ZINGHERS (1923) kann man nicht mit Sicherheit darauf schließen, daß auf die Entwicklung der Immunität neben den Wohnungsverhältnissen auch die Unterschiede zwischen den einzelnen weißen Rassen einwirken.

Bezüglich des Dispositionsunterschiedes zwischen den Geschlechtern stehen mehr Daten zur Verfügung. ZINGHER (1923) fand beim Vergleich der SCHICKSchen Reaktionen von 4922 Knaben und 3087 Mädchen bei den Knaben in 19,2%, bei den Mädchen in 25,3% positiven Ausfall. Diese Beobachtung wurde auch in den Tropen von SMITS (1926) bestätigt, der in Java unter den eingeborenen Männern in 2%, unter den eingeborenen Frauen in 8% positive Reaktion fand. Nach der Ansicht einiger Autoren läßt sich dieser Unterschied auf die größere Exposition der Knaben zurückführen, bei denen demzufolge die Möglichkeit der latenten Immunisierung größer ist.

Praktischer Wert der SCHICKSchen Reaktion vom Gesichtspunkte der Beurteilung der Immunität bzw. der Disposition.

Die Auswahl der Individuen mit natürlicher Immunität aus größeren Gruppen mit Hilfe der SCHICKSchen Reaktion kann nur dann von praktischer Bedeutung sein, wenn der Antitoxingehalt des Organismus keinen großen Veränderungen ausgesetzt ist, d. h. wenn die einmal erworbene Immunität des Organismus mehrere Jahre hindurch unverändert besteht. PARK (1921) und seine Mitarbeiter nahmen die SCHICKSche Reaktion bei 15 000, in Instituten lebenden Kindern mehrere Jahre lang wiederholt vor. Sie sahen zwischen den jährlichen Ablesungen eine Abweichung von 2%, die teils durch die schwankenden Reaktionen der schwach positiven Individuen verursacht wurden, teils den bei der Ausführung der SCHICKSchen Reaktion vorkommenden technischen Fehlern zuzuschreiben sind. Nach WILTSCHKE und SIMCHEN (1925) wird das Auftreten der Diphtherie oft durch eine aus unbegreiflichen Gründen eintretende Verminderung des Antitoxingehaltes des Organismus ausgelöst. PARISH (1928) fand, daß unter 533 SCHICK-negativen Kindern 1—7 Jahre nach der Ausführung der ersten Reaktion 1,1% positiv wurden. PERKINS, HEEREN, MEGRAIL und GROSSMANN (1929) untersuchten im Blute von 19 Kindern und 12 Erwachsenen die Schwankungen des Antitoxingehalts in den verschiedenen Jahreszeiten mit Hilfe der RÖMERSchen Wertbestimmung. Das Maximum zeigte sich bei den Kindern im Herbst, bei den Erwachsenen zu Beginn des Sommers; das Minimum war bei den Kindern im Frühjahr, bei den Erwachsenen am Ende des Winters und im Vorfrühling zu beobachten.

FINKELSTEIN, WILFAND und CHOCHOL (1928) beobachteten an SCHICK-negativen Kindern 18—20 Tage nach der nach MORO und KELLER ausgeführten Schutzpockenimpfung positive Reaktion; erst nach einer gewissen Zeit wurden die untersuchten Individuen wieder SCHICK-negativ. Alt tuberkulin und Glycerinbouillon ergaben nach der Schutzpockenimpfung in geringem Maße gleichfalls positive Hautreaktion. Diese Erscheinung wird nach MORO für Parallerergie gehalten.

Diese geringfügigen Schwankungen sprechen noch nicht für die Labilität des SCHICK-negativen Zustands; die in großer Anzahl angestellten Untersuchungen von PARISH weisen sogar auf die von ähnlichen biologischen Reaktionen erforderliche maximale Stabilität hin.

Bezüglich des Wertes der SCHICKSchen Reaktion vom Gesichtspunkte der Dispositionsbeurteilung kann man 1. mit Hilfe der in den ersten Tagen der diphtherischen Erkrankung ausgeführten Antitoxinbestimmung oder Hautreaktion und 2. der Gegenüberstellung der Diphtheriemorbidität SCHICK-negativer und SCHICK-positiver Individuen Schlüsse ziehen.

KARASAWA und SCHICK (1910) untersuchten den Antitoxingehalt des Blutes zu Beginn der Krankheit in 30 Diphtheriefällen und es gelang ihnen nur in einem Falle — auch dann nur in geringem Maße ($1/50$ — $1/100$ der Antitoxineinheit in 1 ccm) — Antitoxingehalt nachzuweisen. ZUCKERMANN (1915) fand im Anfangsstadium der Diphtherie keine SCHICK-negative Reaktion. SCHICK (1913) beobachtete nur unter den Pflegern mit positiver Hautreaktion Diphtherieerkrankungen. BUNDESEN (1915) führte in 800 Fällen SCHICKSche Reaktion aus; unter den Individuen mit negativer Reaktion sah er keine Diphtherieerkrankung. SHAW und YOULAND (1916) berichten über ein 8 Monate altes Kind, aus dessen Nase sie virulente Diphtheriebacillen isolierten; das Kind erkrankte trotz negativer SCHICKScher Reaktion 2 Tage danach an Diphtherie und starb. WRIGHT (1917) führte an 12 Krankenpflegern die SCHICKSche Reaktion aus; er beobachtete nur an einem positive Reaktion, der später tatsächlich an Diphtherie erkrankte. v. GROËR und KASSOWITZ (1919) nahmen an 1062 Individuen SCHICKSche Reaktion sowie Antitoxinbestimmung im Blute vor. Von den Untersuchten erkrankten 6 Kinder an Diphtherie. Bei 5 dieser Kinder wurde bei voriger Bestimmung kein Antitoxin im Blut gefunden; nur im Blute eines Kindes ließ sich eine minimale Antitoxinmenge ($1/500$ der Antitoxineinheit in 1 ccm) nachweisen. BLUM (1920) beobachtete in einem Institut in den Jahren 1915—1920 unter den SCHICK-negativen Individuen keinen einzigen Diphtheriefall. RENAUD und LÉVY (1920) fanden in einem Krankenhaus, wo Diphtheriefälle häufig vorkamen, 39 Bacillenträger. Darunter ergaben 25 Personen negative SCHICKSche Reaktion und erkrankten später nicht an Diphtherie, während von den 14 SCHICK-positiven Individuen 10 erkrankten. LEETE (1920) sah unter 500 mit der SCHICKSchen Reaktion untersuchten Individuen 11 Diphtheriefälle, von denen zuvor in 10 Fällen positive und in einem Falle zweifelhafte Reaktion festgestellt wurde. ARMAND-DELILLE und MARIE (1920, 1921) beobachteten in einem mit Diphtherie infizierten Waisenhaus, daß unter 47 Individuen mit negativer Reaktion im Laufe von 4 Monaten kein einziges an Diphtherie erkrankte. Auf Grund anderer Beobachtungen schließen sie darauf, daß SCHICK-negative Individuen niemals an toxischer Diphtherie erkranken.

PARK (1921) und seine Mitarbeiter berichten darüber, daß unter 150 000 mit SCHICKScher Reaktion untersuchten Individuen ihres Wissens nur 18 SCHICK-negative Kinder an Diphtherie erkrankten. Kein einziger dieser Fälle verlief tödlich. Von den 18 Erkrankungen beobachtete BLAUNER (1921) 8 Fälle in einer geschlossenen Anstalt; nach PARKS persönlicher Beobachtung waren diese teils zweifelhafte, teils sehr leicht verlaufende Diphtheriefälle, von denen einige auch ohne Antitoxintherapie glatt heilten. VINCENT, PILOD und ZOELLER (1922) sahen unter 1344 SCHICK-positiven Individuen 36, unter 1472 SCHICK-negativen

Personen 4 Erkrankungen. Die auf 1000 bezogene Verhältniszahl der SCHICK-positiven Individuen betrug 26,8, die der SCHICK-negativen dagegen 2,7. Die Erkrankungen der letztgenannten Fälle nahmen einen leichten Verlauf. DUDLEY (1923) konnte anlässlich der Beobachtung an einer großen Anzahl von Individuen unter den SCHICK-Negativen nur in einem einzigen Fall Diphtherie beobachten und auch in diesem Falle wurde die Immunität aller Wahrscheinlichkeit nach durch massive Infektion mit virulenten Bacillen durchbrochen. Nach CZERNY (1922) ist die Immunität der SCHICK-Negativen nicht augenfällig. Positive Reaktion ist seines Erachtens eher mit Empfänglichkeit als negative mit Immunität gleichbedeutend. HAIDVOGL (1926) beobachtete unter SCHICK-negativen Individuen 12 Erkrankungen. In 5 Fällen stellte er auch Antitoxinbestimmungen an, wobei er in 1 ccm Serum 0,04—0,45 Antitoxineinheit fand. Nach CRUICKSHANK (1928) zeigte sich dagegen in dem Glasgower Infektionsspital in 6 Jahren ein wesentlicher Unterschied zwischen den Verhältniszahlen der Erkrankungen der SCHICK-positiven und SCHICK-negativen Individuen. Nach SELIGMANNs Bericht (1929a) wurden in Berlin im Jahre 1928 unter 31 221 Schulkindern 6703 für SCHICK-negativ befunden, von denen im Laufe des Jahres 15 an Diphtherie erkrankten. SELIGMANN führt weder das Alter noch den Krankheitsverlauf der Fälle an. Die Morbiditätsziffer der SCHICK-Negativen beträgt auf Grund obiger Daten $2,2\text{‰}$. Um dieselbe Zeit zeigten sich in Berlin in den einzelnen Altersstufen (die Immunisierten und SCHICK-Negativen inbegriffen) folgende Erkrankungsziffern: unter 5 Jahren $7,1\text{‰}$, im Alter von 5—10 Jahren $11,9\text{‰}$, zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr $7,7\text{‰}$. Die bei den SCHICK-Negativen beobachtete Morbiditätsziffer scheint in einzelnen Städten der Vereinigten Staaten von Amerika viel günstiger zu sein, wie es auch aus den von SELIGMANN (1929b) zusammengestellten Daten hervorgeht. So betrug z. B. in der Stadt Providence in den Jahren 1923—1925 die auf 100 000 Einwohner bezogene Diphtheriemorbiditätsziffer der Gesamtbevölkerung unter 15 Jahren 456, bei den älteren Jahrgängen 24, wogegen sich die Erkrankungsziffer der SCHICK-Negativen im Alter von 0—15 Jahren auf 26, über 15 Jahren auf 0 stellte. (In diesen Daten sind in der Zahl der Gesamtbevölkerung die SCHICK-Negativen sowie die aktiv Immunisierten nicht inbegriffen.) O'BRIEN, OKELL und PARISH (1929) beobachteten unter mehr als 20 000 SCHICK-negativen Individuen im Laufe von 6 Jahren im ganzen 18 Erkrankungen. Die Krankheit nahm in jedem Falle einen sehr milden Verlauf; es trat kein einziges Mal Toxämie im klinischen Sinne auf. Sie schreiben den milden Krankheitsverlauf dem Umstand zu, daß Individuen, deren SCHICKsche Reaktion einmal negativ war, bei einer Infektion mit Diphtheriebacillen rasch mit freier Antitoxinproduktion reagieren.

Die obenerwähnten Daten beweisen zwar nicht, daß die negative SCHICKsche Reaktion in jedem Falle eine Immunität gegen Diphtherie bedeutet, doch zeigen sie jedenfalls einen hochgradigen Parallelismus zwischen dem durch die SCHICKsche Reaktion nachweisbaren Antitoxingehalt des Organismus und der Disposition an. Dieser Parallelismus geht in erster Linie aus den Angaben derjenigen Verfasser hervor, die eine größere Anzahl von Individuen längere Zeit beobachtet hatten. Bei der Beobachtung kleinerer Gruppen werden die Resultate oft durch die in hohem Maße wechselnde Stärke der Infektion verfälscht. Experimentelle Infektion mit der gleichen Bakteriendosis ergab nach

der Beschreibung von GUTHRIE, MARSHALL und MOSS (1921) ganz eindeutiges Resultat. 8 amerikanische Bakteriologen stellten Eigenversuche an, indem sie virulente Diphtheriebacillen auf ihre Tonsillen schmieren ließen. Von den 8 Fällen wurden 7 zu Bacillenträgern. Von diesen erkrankten 4 mit positiver Reaktion an typischer Diphtherie, während 3 mit negativer Reaktion gesund blieben.

Entstehung und Ursachen der antitoxischen Immunität.

Die Verteilung des Antitoxingehalts im Blute nach den einzelnen Altersstufen (siehe v. GROËR und KASSOWITZ 1919) weist bereits darauf hin, daß die antitoxische Immunität nach ihrer Entstehung entweder angeboren ist oder im späteren Lebensalter erworben wird.

a) Angeborene Immunität.

FISCHL und WUNSCHHEIM (1895) wiesen als erste nach, daß im Blut Neugeborener in der Mehrzahl der Fälle Antitoxin enthalten ist. Sie untersuchten den Antitoxingehalt des Nabelschnurblutes in fast 100 Fällen und fanden in 83% durchschnittlich $\frac{1}{5}$ Antitoxineinheit pro Kubikzentimeter.

WERNICKE (1895) wies an Hand von Meerschweinchenversuchen auf den Entstehungsmechanismus der passiven Immunität hin. Seines Erachtens gelangt das Antitoxin teils auf placentarem Wege, teils durch das Säugen ins Blut der jungen Meerschweinchen. TH. SMITH (1904) machte ähnliche Beobachtung, während SÜDMERSEN und GLENNY (1911—1912), ZOELLER (1925), ferner NATTAN-LARRIER, RAMON und GRASSET (1927) bei Meerschweinchen bloß der placentaren Antitoxinvererbung eine Bedeutung beimessen.

POLANO (1904) verabfolgte solchen Müttern, in deren Blut kein natürliches Antitoxin vorhanden war, $2\frac{1}{2}$ Tage vor der Entbindung 3 000 Einheiten und er konnte auch im Blute der Neugeborenen Antitoxin nachweisen. In 7 Fällen fand sich im mütterlichen Blute dieselbe Antitoxinmenge wie im Nabelschnurblut. Nach RÖMER (1905) gelangt das der Mutter intravenös verabreichte Antitoxin auf placentarem Wege um so leichter ins kindliche Blut, je weiter das Tier von dem das Antitoxin herrührt, von der Mutter phylogenetisch entfernt ist. v. GROËR und KASSOWITZ (1915) untersuchten den Antitoxingehalt im Blute von 143 Neugeborenen nach RÖMER, wobei sie in 84% in 1 ccm über $\frac{1}{200}$ Antitoxineinheit fanden. Auch das Blut der untersuchten Mütter wies die gleiche Antitoxinmenge auf. ZINGHER (1917) stellte bei Säuglingen unter 3 Monaten und bei deren Müttern in 23 Fällen SCHICKSche Proben an. Er konnte zwischen der SCHICKSchen Reaktion von Mutter und Säugling nur in einem Falle eine Abweichung beobachten (Mutter negativ, Säugling positiv). v. GROËR (1929) fand, daß die SCHICKSchen Reaktionen der Mütter und Neugeborenen miteinander übereinstimmten.

Es hat den Anschein, daß die Entstehung der passiven antitoxischen Immunität bei den einzelnen Rassen auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist. Beim Menschen wird — im Gegensatz zum Meerschweinchen — bei der Entstehung der antitoxischen Immunität neben dem diaplacentaren Wege auch dem Säugen eine Bedeutung zugeschrieben. In der Menschenmilch wiesen zuerst SCHMID und PFLANZ (1896) Diphtherieantitoxin nach. SALAMONSEN und

MADSEN (1897) sahen zwischen dem Antitoxingehalt von Serum und Milch einen gewissen Parallelismus, insofern die Milch pro Kubikzentimeter $\frac{1}{200}$ des im Blut befindlichen Antitoxins enthielt. Nach RÖMER (1901) und SALGE (1904) gelangt nach peroraler Darreichung selbst arteigenes Antitoxin durch den Darmkanal der Neugeborenen nicht zur Resorption. Der niedrige Antitoxingehalt des Säuglingsblutes verdoppelt sich im Laufe von 10 Tagen, wenn im Blute der Amme viel Antitoxin enthalten ist (SALGE). Es läßt sich wahrscheinlich auf physikochemische Ursachen zurückführen, daß das Antitoxin durch die Darmschleimhaut des Säuglings nur in dem Fall resorbiert wird, wenn es einen integralen Bestandteil der Milch darstellt.

b) Erworbene Immunität.

Der größte Teil der Neugeborenen büßt im Laufe des ersten Lebensjahres die angeborene Immunität ein. Vom Ende des ersten Lebensjahres an bis zur Pubertätszeit nimmt die Zahl derjenigen Individuen ständig zu, in deren Blut Antitoxin nachweisbar ist und welche eine negative SCHICKSche Reaktion ergeben. Möglicherweise läßt sich auch das Fortbestehen der angeborenen Immunität in einem gewissen Prozentsatz damit erklären, daß die Faktoren, welche die Entstehung der erworbenen Immunität hervorrufen, manchmal schon im Säuglingsalter zur Geltung kommen und statt der vorübergehenden passiven Immunität eine dauernde Immunität auslösen.

Die Entstehung der erworbenen Immunität wird von der Mehrzahl der Verfasser auf spezifische exogene Faktoren (aktive Immunisierung durch manifeste oder latente Infektion) zurückgeführt; andere Autoren schreiben den sich in gewissen Altersstufen äußernden konstitutionellen Faktoren eine größere Bedeutung zu als den Umweltfaktoren.

Von WASSERMANN (1895) rührt die Ansicht her, daß die Antitoxinproduktion des Organismus durch eine vom Diphtheriebacillus verursachte latente Infektion ausgelöst wird. Mit dieser Annahme läßt sich die mit dem Alter einhergehende numerische Veränderung der Immunen mit der Beobachtung leicht erklären, wonach in dichtbevölkerten Stadtteilen, wo sich reichliche Gelegenheit zur latenten Infektion darbietet, die Zahl der Immunen wesentlich größer ist als bei der ländlichen Bevölkerung oder unter den in weniger überfüllten Wohnungen lebenden Stadtbewohnern. Auch auf Grund der großen Zahl der Bacillenträger läßt es sich annehmen, daß ein großer Teil der Bevölkerung — gleich der Kontaktinfektion — sich eine „Kontaktimmunität“ erwirbt, wie dies FRIEDEMANN (1928) ausführlich erörtert.

DE STELLA (1903) infizierte die Nasenschleimhaut von 50 Meerschweinchen mit virulenten Diphtheriebacillen. Er konnte eine lokale Membranbildung nach reichlicher Kauterisation der Schleimhäute leichter erreichen. Er hält es an Hand seiner Versuche für wahrscheinlich, daß die sich später entwickelnde Immunität zum Teil auf latente Infektion zurückgeführt werden kann. Damit läßt sich auch HAHNS Beobachtung (1912) erklären, wonach im Blute der auf Diphtherieabteilungen arbeitenden Krankenpfleger und Ärzte ein höherer Antitoxingehalt nachweisbar ist. DUDLEY (1922) beobachtete in den Jahren 1917 bis 1922 in einer Schule 2 Diphtherieepidemien. Nach beiden Epidemien stieg

die Zahl der SCHICK-negativen Kinder auch unter denjenigen Schülern sprunghaft, welche die Erkrankung nicht überstanden hatten.

Der direkte experimentelle Beweis der Theorie über die latente Immunität würde darin bestehen, daß man an einer größeren Anzahl von Kindern von der Geburt an in gewissen regelmäßigen Zeiträumen Untersuchungen auf Bacillenträger anstelle, auf welcher Grundlage es sich feststellen ließe, in welchem Prozentsatz der Nachweis virulenter Bacillen im Rachen Antitoxinproduktion bewirkt. An Hand einer einmaligen Versuchsreihe kann man aus der Zahl der Bacillenträger keine ähnlichen Schlüsse ziehen. Somit spricht die Beobachtung von MOODY (1915), wonach unter 200 SCHICK-negativen Individuen 11 Bacillenträger gefunden wurden, weder für noch gegen die Theorie der latenten Immunität. DUDLEY (1923), der die SCHICKsche Reaktion von Bacillenträgern untersuchte, beobachtete nur bei solchen Individuen positive Reaktion, bei denen sich die aus dem Rachen isolierten Bacillen als avirulent erwiesen hatten.

SCHICK (1911) hält die Entwicklung des Antitoxingehaltes des Organismus durch natürliche, aktive Immunisierung nicht für wahrscheinlich, da auch das nach dem Überstehen der Diphtherie entstandene Antitoxin aus dem Blute rasch verschwindet. Dies wird auch von JOHN und KASSOWITZ (1922) bekräftigt, nach deren Meinung nach schwerer Diphtherie keine Immunität zurückbleibt, während nach dem Überstehen einer leichteren diphtherischen Erkrankung sich eine Immunität von mehreren Jahren bildet. Nach HELMREICH und SCHICK (1922) können an schwerer Diphtherie Erkrankte infolge von Hautanergie negative Reaktion ergeben, weswegen bei der Beurteilung der während der Krankheit ausgeführten Reaktion Vorsicht geboten ist. REICHE (1924) beschreibt in 6,7% Wiedererkrankungen an Diphtherie unter Individuen, welche die Diphtherie einmal bereits überstanden haben und ist infolgedessen der Ansicht, daß das Überstehen der Diphtherie keine nennenswerte Immunität erzeugt. Nach LIMBORGH MAIJER (1926) und OPITZ (1927) ist die Ursache der häufigen Wiedererkrankungen darin zu suchen, daß die meisten Diphtheriekranken mit Antitoxin behandelt werden; nun wirkt aber die während der Krankheit angewandte spezifische Serumbehandlung auf die Entwicklung der Immunität hemmend ein. ROSLING (1929) beobachtete in 70% der schweren und mit Diphtherieantitoxin behandelten Fälle keine Antitoxinbildung, während die leichteren und mit Antitoxin nicht behandelten Fälle zum größten Teile dauernd SCHICK-negativ wurden. Seines Erachtens zeugt das wiederholte Vorkommen der Diphtherie noch nicht von der Unhaltbarkeit der Theorie über die latente Immunität, denn es erkranken an Diphtherie auch zum ersten Male hauptsächlich die auch konstitutionell schlechten Antitoxinbildner, die somit auch infolge latenter Infektion schwer immunisiert werden könnten. Auch nach BARANSKI und BROKMAN (1924) reicht der Kontakt mit dem Virus zur Entstehung der Immunität nicht immer aus, da gewisse Individuen vermöge ihrer Erbanlage sich schwer immunisieren lassen.

Auf die Bedeutung der Konstitution vom Gesichtspunkte der Diphtherieimmunität verweisen die wichtigen Versuche von HIRSZFELD und BROKMAN (1924) sowie von L. HIRSZFELD und SEYDEL (1925). Ihrer Ansicht nach ist die Anwesenheit des Komplements, der idiosynkratischen Antikörper, doch besonders der Isoagglutinine und der Diphtherieantikörper im Blute konstitutionell bedingt.

Sind die Eltern gegen Diphtherie immun, so sind es auch die Kinder, von wenigen Ausnahmen abgesehen. Ist der Vater oder die Mutter empfänglich, so sind es auch die derselben Blutgruppe angehörenden Kinder, während die der Blutgruppe des immunen Vaters oder der immunen Mutter angehörenden Kinder meistens immun sind. Nach HIRSZFELD und seinen Mitarbeitern lassen sich die konstitutionell bedingten Antikörper am besten zur Zeit der serologischen Reife mit Hilfe der üblichen Untersuchungsmethoden nachweisen.

Die Ansicht von HIRSZFELD und SEYDEL (1925), daß „die normalen Antikörper aus innerer Notwendigkeit entstehen, während die Immunantikörper den äußeren Reiz benötigen“, ist nicht nur vom Standpunkte der natürlichen Immunität gegen Diphtherie, sondern auch im allgemeinen bezüglich der Theorie über die Entstehung der Immunität von Bedeutung. Auf Grund der bisherigen Theorie über die Entwicklung der spezifischen Immunität ist es schwer verständlich, daß das mit dem Immunantitoxin vollkommen identische Diphtherieantitoxin (siehe v. GROËR und KASSOWITZ 1914, GLENNY und WALPOLE 1921) einen konstitutionellen Bestandteil des Organismus darstellen soll.

FRIEDBERGER und BOCK (1929) schließen sich der Auffassung HIRSZFELDS und seiner Mitarbeiter an; sie wollen eine weitere Grundlage der konstitutionellen Theorie darin sehen, daß die aus dem Titer des natürlichen Hämolysegehalts des Blutserums nach Altersstufen konstruierte Kurve derjenigen des Antitoxins gleicht. Daß die den Immunkörpergehalt der verschiedenen Altersstufen darstellende Kurve der der Antitoxinverteilung nicht in jedem Lebensalter entspricht, geht aus den Versuchen von THOMSON und KARSTEN (1929) hervor, die den Isoagglutinintiter des Serums in verschiedenen Altersstufen bestimmten. Ihrer Meinung nach erreicht der Agglutinintiter im Alter von 5—10 Jahren das Maximum, sinkt sodann gleichmäßig, während er im Greisenalter (bei 90 bis 100 jährigen) dem im Säuglingsalter gefundenen Minimum nahekommt. Die maximale Entwicklung des Receptorapparats der roten Blutkörperchen fällt im Gegensatz zum früheren Agglutinintiter in das Alter von 15 bis 20 Jahren.

Das Problem der Entstehung der Diphtherieimmunität wird durch diese Theorien und die sie unterstützenden zahlreichen Versuchsdaten von verschiedenen Seiten beleuchtet. Es sprechen vielleicht mehr Daten dafür, daß die Immunität die Folgeerscheinung einer latenten Infektion mit Diphtheriebacillen darstellt; diese Theorie scheint auch nach den allgemeinen Kenntnissen der Immunitätslehre plausibler zu sein. Wenn wir auch zur Zeit die autochthone Entstehung des Antitoxingehalts im Blute noch für zweifelhaft halten, müssen wir doch auf Grund der Vererbungsversuche HIRSZFELDS und seiner Mitarbeiter der Konstitution eine Bedeutung zuschreiben. *Es wird wahrscheinlich durch einen konstitutionellen Faktor bedingt, welche Individuen imstande sind, infolge des (im Verhältnis zur aktiven Immunisierung) geringen Reizes der latenten Immunisierung Antitoxin zu produzieren.*

C. Quelle der Infektion.

Es gibt vielleicht keine andere Infektionskrankheit, bei der die Frage der Disposition bezüglich der Krankheitsentstehung gründlicher untersucht worden wäre als bei der Diphtherie. Aus den bisherigen Beobachtungen und Versuchen erklärt sich die verhältnismäßig geringe Kontagiosität der Diphtherie. Nach

GOTTSTEIN beträgt der Kontagionsindex für Masern 95%, für Scharlach 40% und für Diphtherie bloß 15%. HILBERT berechnet den Kontagiositätsindex für Diphtherie auf 20%. Von der geringen Kontagiosität zeugt auch der Umstand, daß innerhalb einer Familie auf einmal verhältnismäßig selten mehr als ein Diphtheriefall vorkommt (MOLDOVAN).

Um an Diphtherie zu erkranken, ist neben der Empfänglichkeit auch eine Infektion mit virulenten Diphtheriebacillen erforderlich. Die Diphtheriekranken sind als *Quelle des zur Infektion nötigen Diphtheriebacillus* zu betrachten. Eine allgemeine Erfahrung zeigt, daß die diphtherische Erkrankung gesunder Individuen auch unmittelbar durch Diphtheriekranken verursacht werden kann. Das diphtherische Sekret kann beim Husten der Erkrankten (FLÜGGEs Tröpfchen) oder aus tracheotomierten Kranken auf gesunde Menschen gelangen und diese infizieren.

LEFFKOVITZ behauptet zwar, daß er die Infizierung der Luft mit Diphtheriebacillen durch Husten bloß in schweren Diphtheriefällen beobachten konnte. Beim Husten von Bacillenträgern gelang ihm der Nachweis verschleuderter Diphtheriebacillen nicht. Diese Feststellung bedarf noch einer Nachprüfung, da sie den epidemiologischen Beobachtungen vielfach widerspricht. Der Infektionsstoff kann durch die mit dem Kranken in Berührung gekommenen und somit infizierten Gebrauchsgegenstände — Eß- und Bettzeug, Kleider, Spielsachen, Wagen usw. — übertragen werden. Man hat Epidemien beschrieben, bei denen die Infektion durch infizierte Milch übermittelt worden war (HOWARD, LEE).

Die diphtherische Infektion kann sowohl durch schwere als auch durch leichtere Diphtherieerkrankungen verursacht werden. Die leichten Fälle sind für die Verbreitung der Diphtherie besonders gefährlich, weil man sie oft nicht erkennt und folglich auch nicht isoliert.

CAREY konnte die Infektionsquelle (unter 1000 Fällen) in 90% nicht ermitteln. Für solche Fälle sind wahrscheinlich zum großen Teile die *Diphtheriebacillenträger* verantwortlich zu machen.

Zum Nachweis der Diphtheriebacillen bei den Bacillenträgern werden dieselben Verfahren angewandt wie bei der Untersuchung der Kranken. Wir können die Daten derjenigen Verfasser bestätigen, nach deren Behauptung die Züchtung der Bacillen aus den Bacillenträgern in einem größeren Prozentsatz gelingt, wenn man den LÖFFLERSchen Nährboden nicht nur am nächsten Tag, sondern auch nach 44—48 Stunden untersucht. BRAUN untersuchte 576 Diphtherierekonvaleszenten, bei denen er die Bacillen in 55 Fällen erst nach 48 Stunden in den Kulturen fand. Demgegenüber gewann er bei der Sekretuntersuchung von 159 Diphtheriekranken nach 48 Stunden bloß um 1 positives Resultat mehr als nach 24 Stunden. MC CARTNEY, SEIDEL sowie NICHOLS fanden bei den Bacillenträgern nach zweitägiger Züchtung um 10% mehr positive Resultate als nach eintägiger Züchtung.

Zahlreiche Verfasser haben Untersuchungen darüber angestellt, mit welcher Häufigkeit Diphtheriebacillen bei einer diphtheriefreien Einwohnerschaft nachgewiesen werden können. In der einschlägigen Literatur finden sich diesbezüglich sehr viele Daten. Die wichtigeren sind in untenstehender Tabelle zusammengefaßt:

Namen der Verfasser	Gruppe der Untersuchten	Zahl	Diphtheriebacillenträger in %	Bacillenträger mit virulenten Bacillen in %	Bemerkungen
AMBERG	Neugeborene	421	4,20	—	—
BEATTI-HERRON	Studenten	642	2,90	0,30	—
BOHDANOWICZ-ZAVOGNOWICZ .	Schüler	773	2,90	—	—
DOULL-FALES . .	Schüler	7740	5,25	1,75	—
FISCHER	Schüler	4081	2,0	—	—
GOMEZ	Schüler	—	2,08	11,0	—
KIRSTEIN	Säuglinge	—	85,0	—	Nasensekret
KLIEWE-HOFMANN . . .	junge Kinder	3272	5,70	—	—
KOBER	Schüler	600	2,50	—	—
KOLLMANN	Säuglinge kleine Kinder	3062	13,60	—	—
KREUSER-VONDERWEIDT	Soldaten	2029	10,0	—	—
LAUD	Kinder	344	10,0	—	—

Namen der Verfasser	Gruppe der Untersuchten	Zahl	Bacillenträger mit positivem Befund in %	Bacillenträger mit virulenten Bacillen in %	Bemerkungen
K. ungar. Hygienisches Institut	Schüler	44067	2,0	—	1929—1930
Mc GUIRE-HITCHENS . . .	17—21 Jahre alt	1080	—	0,83	—
MOSS-GUTHRIE . .	Schüler	1217	3,61	0,60	—
PIEPER	Schüler	36824	1,06	—	1925—1927 wiederholte Untersuch.
RIBADEAU-DUMAS	Säuglinge	986	12,80	—	—
SCHOLLEY	Schüler	1000	3,80	1,80	—
SCHVEDEL	Neugeborene Säuglinge	—	25—84	—	—
SLACK-ARMS . . .	Schüler	4500	1,0	—	—
USTVEDT	Schüler	4277	4,50	—	—
VARDON	Einwohner	—	5,0	0,70	—

Die verschiedenen Daten über die *Zahl* der Bacillenträger lassen sich miteinander kaum vergleichen, da in den Mitteilungen die Umstände, unter denen die Untersuchungen angestellt worden sind, oft gar nicht angeführt werden.

Vor allem ist es von Belang, ob zur Zeit und am Orte der Untersuchung Diphtheriefälle in größerer Anzahl vorgekommen sind. Bekanntlich nimmt nämlich *zur Zeit von Diphtherieepidemien* auch die Zahl der Bacillenträger zu. KREUSER und VONDERWEIDT fanden bei der ersten Untersuchung einer mit Diphtherie infizierten militärischen Formation in 10% Bacillenträger. Wir gewannen im Laufe unserer in verschiedenen Schulen angestellten Untersuchungen auf Bacillenträger einen Prozentsatz von 0—16% in einem solchen Komitat, wo Diphtheriefälle in ziemlich großer Anzahl aufgetreten waren.

Die Untersuchungen an Personen aus der *Umgebung von Diphtheriekranken* ergaben einen besonders hohen Prozentsatz von Bacillenträgern. So untersuchte NISHINO die Familienmitglieder von 127 Diphtheriekranken auf Bacillen, wobei er unter 665 Individuen 41 (6,2%) Bacillenträger fand. In 29 Familien

konnte er je 1, in 6 Familien je 2 Bacillenträger nachweisen. KOLLER beobachtete Bacillenträger bei den Familienangehörigen diphtheriekranker Kinder in 8%, NICHOLS in der Umgebung der Kranken in 10—20%. GRAHAM SMITH fand Diphtheriebacillen bei den Familienmitgliedern der Kranken in 66%. LIPPMANN untersuchte wiederholt das aus 250 Personen bestehende Personal eines öffentlichen Spitals und konnte im Laufe von 14 Wochen etwa bei der Hälfte des Personals Diphtheriebacillen im Rachen nachweisen.

Die *verschiedenen Altersstufen* zeigen große Unterschiede. Es finden sich in der Regel um so mehr Diphtheriebacillenträger, aus je jüngeren Individuen die betreffende Altersgruppe besteht. Bei Untersuchungen auf Bacillenträger fand SCHVEDEL Bacillen in der Nase von Säuglingen in 25—84%, KIRSTEIN bei Säuglingen bis 85%, AMBERG in 4,2%, KOLLMANN bei Säuglingen und kleinen Kindern in 13,6%, RIBADEAU-DUMAS sahen bei Säuglingen unter 6 Monaten in 12,8%, HAIDVOGL bei Säuglingen und kleinen Kindern in 20%.

Bei Schulkindern (darunter ist im allgemeinen die Altersstufe von 6—12 Jahren zu verstehen) finden sich im Durchschnitt 2% Bacillenträger. PIEPER beobachtete Bacillenträger in einem großen Material (innerhalb 3 Jahren) in 1,06%, wir im Staatlichen Hygienischen Institut (innerhalb 2 Jahren) in 2%. Davon entfielen auf das Jahr 1929 2,3%, auf 1930 1,7%.

Bei Erwachsenen sind Untersuchungen auf Diphtheriebacillenträger in keiner so großen Anzahl angestellt worden; es liegen auch keine speziellen und ausschließlichen Daten über Erwachsene vor. Im allgemeinen stimmen die Verfasser darin überein, daß Bacillenträger unter Erwachsenen in geringerer Anzahl vorkommen als unter Kindern.

Die Zahl der Bacillenträger weist auch bezüglich der *Geschlechter* gewisse Unterschiede auf. So befanden sich nach NISHINOS obenerwähnten Untersuchungen unter den 665 Familienangehörigen von Diphtheriekranken 3,1% männliche und 9% weibliche Bacillenträger. Bei einer weiteren Analyse der von ihm vorgefundenen 41 Bacillenträger ergaben sich darunter 19 Geschwister, 12 Mütter, 7 Dienstmädchen und 3 fremde Individuen. Der Umstand, daß Frauen (Mütter und Dienstboten, die sich mit dem kranken Kinde unmittelbar befassen) in größerer Anzahl erkranken als die Väter, ist leicht begreiflich und bedeutet noch nicht so viel als ob die Frauen eher dazu neigen würden, Bacillenträger zu werden, sondern es ist nur die Folge davon, daß sie mit dem Kranken in häufigere und engere Berührung kommen. TJADEN fand den Bacillus in den Familien diphtheriekranker Kinder bei den Müttern in 14,5%, bei den Vätern in 7,7%, bei den gesunden Geschwistern in 49% und bei den übrigen Wohnungsgenossen in 2,8%.

Nach einzelnen Verfassern (DOULL, VAUGHAN) zeigt die Zahl der Bacillenträger in den verschiedenen *Jahreszeiten* große Schwankungen. So fand VAUGHAN in Chicago die meisten Diphtheriebacillenträger im Oktober und November, die wenigsten im Juli und August. Es finden sich leider in seiner Mitteilung keine prozentischen Daten (solche lassen sich auch nicht berechnen), denn er teilt bloß die absolute Zahl der Bacillenträger mit. Die Saisonschwankungen in der Zahl der Bacillenträger laufen denjenigen der Diphtheriemorbidität im großen und ganzen parallel.

Nach WILTSCHKES Untersuchungen zeigten die Diphtheriebacillenträger den größten Prozentsatz (38%) im Februar, den geringsten (7,6%) im August und

Oktober. Nach BASCHENIN-BIRGER beläuft sich die Zahl der Bacillenträger in den Kinderanstalten von Moskau durchschnittlich auf 12,6%. Diese Ziffer steigt im Winter und Frühjahr bis auf 75%. Um diese Zeit besteht auch das Personal in etwa 40% aus Bacillenträgern. DOULL beobachtete gleichfalls eine hochgradige Saisonschwankung in Baltimore. Er fand die meisten Bacillenträger in den Monaten November-Dezember, d. h. zur Zeit der meisten Diphtherieerkrankungen. PIEPER konnte in bezug auf die Zahl der Bacillenträger in den einzelnen Jahreszeiten keine Fluktuation beobachten.

Nach PIEPER traten 1927 in Berlin mehr Diphtheriefälle auf als zuvor, wobei jedoch die Zahl der Bacillenträger nicht zunahm. Demgegenüber fand FUNKHOUSER im Beginn einer Diphtherieepidemie 73% Bacillenträger. Beim Vergleich der Daten verschiedener Gemeinden konnten wir zwischen der Zahl der Bacillenträger und derjenigen der Diphtheriefälle keinen Zusammenhang nachweisen (JOHAN-TOMCSIK).

Zahlreiche Verfasser weisen darauf hin, daß die *Erkrankungen des Nasenrachenraumes*, die Hyperplasie der Tonsillen und der adenoiden Vegetationen bei den Diphtheriebacillenträgern häufig zu finden sind; man nimmt vielfach an, daß solche Individuen dazu neigen, Diphtheriebacillen längere Zeit zu beherbergen. MCCARTNEY und HARWEY fanden bei Bacillenträgern in 94% Veränderungen im Rachen bzw. in 72% in der Nase. Auch HARRIES und PARK weisen auf die Veränderungen der Tonsillen hin, als auf einen das Bacillenträgertum begünstigenden Faktor. DOULL fand Diphtheriebacillenträger in denselben Klassen unter Kindern mit normalen Tonsillen in 1,45%, unter tonsillektomisierten Kindern in 1,47% und unter Kindern mit großen Tonsillen in 2,05%. KLEWE und WILTSCHKE erwähnen, daß unter den schwachen, an exsudativer Diathese und an Dyspepsie leidenden Kindern verhältnismäßig mehr Bacillenträger vorkommen als unter den gesunden Kindern.

Bei den Diphtheriebacillenträgern finden sich die Bacillen am häufigsten im Rachen (auf den Tonsillen), bei Säuglingen vorwiegend in der Nase. So fanden KLEWE und HOFMANN bei gesunden Säuglingen und kleinen Kindern in 3,9% Bacillen in der Nase, in 1,6% im Rachen und in 4% an anderen Stellen (Bindehaut, Nabel, Ohren). V. SZARKA beobachtete in 7 Fällen Diphtheriebacillen an der Vulva.

Die Bacillen gelangen in die Bacillenträger mittelbar oder unmittelbar aus Diphtheriekranken bzw. aus Bacillenträgern. Doch können Diphtheriekranken nach der Heilung gleichfalls zu Bacillenträgern werden. Es lassen sich auch bei den Diphtheriebacillenträgern (geradeso wie bei anderen Bacillenträgern) 3 Gruppen unterscheiden: 1. *Inkubationsbacillenträger*, 2. *rekonvaleszente Bacillenträger* und 3. *Kontaktbacillenträger*.

Inkubationsbacillenträger sind besonders zur Zeit von Epidemien, bei massenhaften Bacillenträgeruntersuchungen zu finden. In solchen Fällen erkranken manche Kinder, in deren Rachen Diphtheriebacillen gefunden worden sind, 2—5 Tage nach der Untersuchung an Diphtherie. Diese Kinder haben sich bei der Untersuchung im Inkubationsstadium der Krankheit befunden. Nach NICHOLS zeigen die Inkubationsbacillenträger SCHICK-positive Reaktion und ihr Rachen enthält virulente Diphtheriebacillen. Die Zahl der Inkubationsbacillenträger ist zweifellos größer als die der erkannten Diphtheriekranken, denn ein Teil davon

erkrankt nur in leichtem Grade und ihre Krankheit wird als solche oft gar nicht erkannt.

Die *Rekonvaleszenten Bacillenträger* sind klinisch geheilte Diphtheriekranken, bei denen nach dem Verschwinden der klinischen Diphtherieerscheinungen die Bacillen zurückbleiben. ROUX und YERSIN behaupteten bereits im Jahre 1894, daß die Infektionsgefahr nach abgelaufener Krankheit nicht schwindet. Nach ihnen haben sehr viele Forscher festgestellt, daß nach der klinischen Heilung der Diphtherie, manchmal noch lange Zeit hindurch, im Rachen oder in der Nase, evtl. an beiden Stellen Diphtheriebacillen nachweisbar sind.

Nach der Zusammenstellung von WEICHARDT-PAPPE (5694 Rekonvaleszenten) verschwinden die Diphtheriebacillen in 40% 2 Wochen und in 12% 4 Wochen nach der klinischen Heilung der Krankheit. Nach REICHE (4920 Rekonvaleszenten) sind am Ende der 2. Woche der Krankheit 9%, am Ende der 4. Woche 28,9% und am Ende der 10. Woche 99,8% der Fälle bacillenfrei. WELCH untersuchte 752 Rekonvaleszenten in bezug darauf, wie lange Zeit nach der klinischen Heilung die Diphtheriebacillen aus dem Rachen verschwinden. Er fand, daß die Bacillen in 325 Fällen (= 43%) bereits innerhalb 3 Tagen verschwanden. In den übrigen 427 Fällen verschwanden die Diphtheriebacillen aus dem Rachen in:

47,0%	innerhalb	5—7	Tagen
19,0%	„	12	„
16,0%	„	15	„
13,0%	„	21	„
2,5%	„	28	„
1,0%	„	37	„

Nach SCHELLER verschwanden die Bacillen aus dem Rachen bloß in 77% der Fälle nach 11 Tagen, in 35% nach 21 Tagen und in 10% nach 41 Tagen. Nach 90 Tagen fanden sich noch in 20% der Fälle Diphtheriebacillen im Rachen. Nach NEISSER sind nach 15 Tagen im Durchschnitt 22,7%, nach 5 Wochen 95,7% der Kranken bacillenfrei. Nach SACQUEPÉE verschwinden aus dem Rachen der Rekonvaleszenten 14% der Bacillen erst nach 1 Monat, 7,5% nach 2 Monaten und 3% nach 3 Monaten. SCHRANDER konnte etwa 3 Wochen nach abgelaufener Krankheit noch in 15—25% der Fälle Bacillen im Rachen nachweisen. Nach PARK-WILLIAMS sind 2 Wochen nach dem Verschwinden der Pseudomembranen in etwa 10%, etwa 4 Wochen lang noch in etwa 1% Diphtheriebacillen anwesend. In einem Falle haben sie 8 Monate lang nach abgelaufener Krankheit Bacillen gefunden. Zuweilen gelang der Bacillennachweis noch länger; so beobachtete PRIP in einem Falle 4 Jahre, URBANTSCHITSCH 17 Jahre lang Bacillen nach überstandener Diphtherie. In solchen extremen Fällen ist aber auch an eine neuerliche Infektion zu denken, sofern es durch ständige Beobachtung nicht erwiesen wird, daß die Bacillen aus dem betreffenden Individuum tatsächlich während der ganzen Zeit nicht verschwunden waren.

Die Frage wird noch dadurch kompliziert, daß die Bacillenträger nicht selten nur *periodisch*, intermittierend Bacillen entleeren.

In die dritte Gruppe der Bacillenträger gehören die sog. *Kontaktbacillenträger* („*porteurs saines*“), d. h. solche Individuen, welche die Diphtherie nicht überstanden haben, die aber im Rachen Diphtheriebacillen beherbergen. Die

„Kontaktbacillenträger“ sind zweifellos nicht selten eigentlich „rekonvaleszente Bacillenträger“, doch haben sie eine so leichte Diphtherie überstanden, daß sie sich ihrer Erkrankung gar nicht bewußt sind. Das vorstehend über die Bacillenträger Gesagte gilt in erster Linie von dieser Gruppe. Die Infektionsquelle läßt sich in solchen Fällen oft nicht nachweisen. Sie werden bloß in einem geringeren Prozentsatz unmittelbar durch Diphtheriekranken, zum größeren Teile durch andere Bacillenträger infiziert.

Da nach unseren heutigen Kenntnissen Diphtherie bloß durch *virulente Diphtheriebacillen* hervorgerufen werden kann (MC CARTNEY, BUTTERMILCH), ist die Frage von großer Bedeutung, in welchem Prozentsatz unter den Bacillenträgern Individuen vorkommen, die im Rachen virulente Bacillen beherbergen.

Unsere Tabelle über die Häufigkeit der Bacillenträger enthält auch Daten über die Zahl der Bacillenträger mit virulenten Bacillen. Sämtliche Autoren fanden, daß im allgemeinen bloß ein geringer Prozentsatz der bei den Bacillenträgern beobachteten Stämme virulent ist. Eine Ausnahme bilden die durch Diphtheriekranken infizierten Bacillenträger. PARK untersuchte aus der Umgebung von Kranken 128 Individuen, unter denen er 15 Bacillenträger fand. Die Bacillen waren in allen Fällen virulent. BOHDANOWICZ und ZAVOGNOWICZ fanden, daß die Diphtheriebacillenstämme der in der Umgebung von Kranken lebenden Bacillenträger in 64% virulent waren. Nach GOMEZ waren 11% der in den Schulen gezüchteten Diphtheriebacillenstämme virulent. Die Bajaer Filialanstalt des Kgl. Ungar. Staatlichen Hygienischen Instituts (HARANGHY) untersuchte aus 197 Bacillenträgern gezüchtete Stämme auf ihre Virulenz und fand darunter 123, d. h. 62,4% virulente Stämme. Ein Teil der untersuchten Bacillenträger stammte aus der Umgebung von Kranken, der andere Teil aus solchen Gemeinden, wo damals Diphtherieerkrankungen vorgekommen waren.

Die rekonvaleszenten Bacillenträger beherbergen in besonders hohem Prozentsatz virulente Bacillen, die nach den bisherigen Daten lange virulent bleiben (KLINGER-SCHOCH, SOBERNHEIM, PRIP, GLÜCKSMAN, SAUERBECK). Untersucht man bloß einen Stamm eines Bacillenträgers auf Virulenz und erweist sich dieser als avirulent, so besteht noch immer die Möglichkeit, daß *neben* avirulenten Bacillen auch virulente vorlagen und daß zufällig ein virulenter Stamm zur Untersuchung gelangt war (MC CARTNEY). Aus diesem Grunde ist das negative (avirulente) Resultat, besonders wenn nur ein Stamm des betreffenden Bacillenträgers untersucht wird, nicht beweiskräftig (SAUERBECK).

Nach HARRIES-FARLANE zeigt der chronische Diphtheriebacillenträger — wenn er die Bacillen im Rachen beherbergt — stets negative SCHICKSche *Reaktion*, ist also immun. Finden sich jedoch die Bacillen in der Nase, so ist der Bacillenträger nicht immer immun. Nach MC CARTNEY fällt die SCHICKSche Probe bei den Bacillenträgern stets negativ aus. MEYER gewann bei 22 Bacillenträgern 10mal positive SCHICKSche Reaktion. Die Bacillenstämme ergaben in diesen Fällen im Tierversuche unsichere Resultate. Nach PARK kommen auch SCHICK-positive Bacillenträger vor. Diese Frage bedarf noch weiterer Untersuchungen. Die Immunität des Bacillenträgers ist vermutlich neben den konstitutionellen Faktoren auch durch die Virulenz der Bacillen bedingt. Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß die avirulenten Bacillen nicht

nur keine Diphtherie verursachen, sondern auch nicht immunisieren. Die Untersuchungen von DOULL und FALES zeugen jedoch davon, daß der Bacillenträger auch durch virulente Diphtheriebacillen nicht immer immunisiert wird.

In Anbetracht der großen Zahl der Bacillenträger erhebt sich die Frage, ob der Diphtheriebacillus keinen ubiquitären Bacillus darstellt. Nachdem er aber von keinem Verfasser in 100%, sondern meistens nur in 1—2% der untersuchten Fälle nachgewiesen worden ist, können wir ihn nicht für ubiquitär halten. Andererseits ist es jedoch unbestreitbar, daß nach wiederholter Untersuchung einer größeren Gruppe von Kindern (besonders zur Zeit von Epidemien) die neuerlichen Untersuchungen neue Bacillenträger ergeben (JOHAN-TOMCSIK). Auch WILTSCHKE führt an, daß 25% der in die Spitalsabteilung aufgenommenen Kinder, die bei der Aufnahme keine Bacillen beherbergt hatten, später Bacillenträger wurden. LIPPMANN teilt in bezug auf das Pflegepersonal eines Krankenhauses mit, daß er bei einer Epidemie im Laufe von 14 Wochen wiederholten Untersuchungen etwa bei der Hälfte des Personals den Diphtheriebacillus im Rachen nachweisen konnte. KREUSER fand bei wiederholter Untersuchung einer militärischen Formation immer neue Bacillenträger. Das Vorstehende spricht dafür, daß jeder Mensch im Laufe seines Lebens entweder die Diphtherie übersteht oder zumindest eine Zeitlang zum Diphtheriebacillenträger wird. Zu gleicher Zeit, bei derselben Gelegenheit findet sich der Diphtheriebacillus nicht in jedem Menschen, er ist also eigentlich nicht ubiquitär, doch wird damit wahrscheinlich jeder Mensch früher oder später für eine gewisse Zeitdauer infiziert. Diese *latente, stumme* Infektion ist teils bezüglich der Immunisierung des Individuums, teils vom Gesichtspunkte der Weiterverbreitung der Infektion von großer Bedeutung.

IV. Beiträge zur Klinik und Diagnostik der Diphtherie.

In diesem Teil meiner Arbeit sehe ich von der ausführlichen Behandlung der verschiedenen Krankheitsbilder der Rachendiphtherie wie auch der verschiedenen Lokalisationen der diphtherischen Infektion ab, denn dieses Kapitel will — wie auch aus dem Titel zu ersehen ist — keine monographische Bearbeitung der Klinik der Diphtherie sein, sondern befaßt sich nur mit gewissen, vom klinischen Standpunkte aus aktuellen Fragen und trachtet diese auf Grund des heutigen Standes unseres Wissens zu beleuchten. So scheidet aus unseren Betrachtungen die Diphtherie der Haut und der Coniunctivae aus, und auch bezüglich des Croup laryngis befassen wir uns nur mit einigen wichtigen klinischen Momenten. Der Hautdiphtherie ward nur unlängst aus der Feder von LOTTE LANDÉ (1917) und BIBERSTEIN (1927) wie auch von P. L. MARIE eine gründliche Bearbeitung zuteil.

A. Die maligne Diphtherie.

Die Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes der diphtherischen Erkrankungen, die Verschiedenheit in der Auffassung der Pathogenese der einzelnen Krankheitsformen legt einer einheitlichen Einteilung und Gruppierung große Schwierigkeiten in den Weg. Die besonders früher vielfach übliche Einteilung in *leichte*, *mittelschwere* und *schwere* Fälle läßt uns — wie sich BAGINSKY ausdrückt — „ohne Verständnis für die inneren Vorgänge des Krankheitsverlaufes“ und

sollte eben deshalb zugunsten einer mehr die Kinetik des *Verlaufes*, als wie das momentane Krankheitsbild berücksichtigenden, biologisch besser fundierten Nomenklatur verlassen werden. Im allgemeinen kann man in der neueren Literatur (BAGINSKY, AVIRAGNET, HUTNEL, MARFAN, FEER, SCHICK, LEREBOLLETT, LEINER usw.) eine Unterscheidung zwischen *benignen (lokalisierten)* und *malignen* Formen feststellen. Gutartig muß eigentlich jede Diphtherie betrachtet werden, bei welcher Intensität u. Fortschreiten sowohl des Primäraffektes, wie der allgemeinen Intoxikation einen *langsamen Verlauf* nimmt, so daß die normalen Abwehrkräfte des Organismus oder zumindest die in den ersten Krankheitstagen angewendeten Seruminjektionen den spezifischen Prozeß ohne wesentliche Gefährdung bzw. Schädigung des befallenen Individuums heilen können. Nebst dem vollkommen *unterschwelligem, stummen* Infekt sind es die *abortiven*, ohne Pseudomembranbildung im Bild einer *katarrhalischen Angina* (BRETONNEAU, TROUSSEAU, ESCHERICH, BAGINSKY, JACOBI, SZEGŐ usw.) verlaufenden oder höchstens mit rudimentären, in follikulärer oder lacunärer Anordnung sich auf die Tonsillen beschränkenden, mitunter bläschenartigen (Diphthérie herpétique DIEULAFOY) Auflagerungen einhergehenden, als Diphtherie klinisch gar nicht diagnostizierbaren, *larvierten* Rachendiphtherien (*forme erythémateuse* bzw. *forme fruste* der Einteilung von AVIRAGNET), die als die typischen Formen der benignen Diphtherie gelten können. Sie stellen sogar sozusagen das Ideal für den Fall eines Kontaktes mit Diphtheriebacillen dar, da sie nicht nur meistens spontan spurlos ausheilen, sondern den neueren Erfahrungen gemäß auch bezüglich dauernder Immunität noch bessere Effekte zeitigen, als wie die typische, manifeste Erkrankung oder wie die künstliche Immunisierung. Vernachlässigt sollten auch diese Fälle nicht werden — nicht nur, weil sie in der Verbreitung der Diphtherie eine große Rolle spielen —, sondern weil sie ohne Therapie ausnahmsweise doch eine Kehlkopfdiphtherie oder Lähmungen zur Folge haben können. Zur benignen Diphtherie gehören natürlich auch all jene *typischen*, aber mit eng begrenztem, *lokalisiertem* Primäraffekt und ohne erhebliche Toxinfernwirkungen verlaufenden Diphtherien, die sei es spontan oder im Falle rechtzeitiger Serumtherapie glatt oder höchstens durch die leichten motorischen Spätlähmungen kompliziert zur Heilung gelangen. Die überwiegende Mehrzahl aller Erkrankungen an Rachendiphtherie, die meisten primären, selbständigen Nasendiphtherien, besonders jene des Säuglingsalters, sowie das Gros der atypisch lokalisierten Diphtherien, d. n. der Haut, Wunde, Ohr, Vulva und Penisdiphtherien entspricht diesem Typus. Eine gewisse *Sonderstellung* kommt der *Kehlkopf-* bzw. der *Bindehautdiphtherie* zu, da bei diesen die durch die Lokalisation bedingten besonderen Umstände selbst im Falle mäßiger Ausbreitung des Primäraffektes und geringfügiger Intoxikation eine besondere Gefährdung verursachen. Wegen den Gefahren der Atmungsbehinderung, der Pneumonien, bzw. der Hornhautgeschwüre kommt diesen Manifestationen der Diphtherie eine *Übergangsstellung* zu, unter den Begriff der malignen Diphtherie fallen sie jedoch nicht.

Mehrere hervorragende Autoren (ESCHERICH, PFAUNDLER, SCHICK, BIE u. a.) haben die Krankheitsfälle in drei Gruppen eingereiht, deren Charakteristica FALKENHEIM folgendermaßen zusammenfaßt:

a) *Lokalisierte Diphtherie* in Nase und Rachen: Beläge auf den Tonsillen oder in der Nase, selten Foetor, höchstens leichte Lymphadenitis.

b) *Fortschreitende Diphtherie*: Beläge auf Tonsillen, Gaumenbögen, Zäpfchen; Beläge in der Nase mit starkem Schnupfen; Foetor; pflaumen- bis hühnereigroße Lymphadenitis und periglanduläres Ödem; mäßige Intoxikationserscheinungen, jedoch Übergreifen auf den Kehlkopf.

c) *Diphtheria gravissima*, toxisch-septische Form, maligne Diphtherie: stärkere Ausdehnung der Beläge als wie bei b,) häufig blutig imbibiert. Starkes Ödem der Rachenorgane; Beteiligung des Nasen-Rachenraumes, starker Schnupfen mit Verlegung der Nasengänge durch Membranen und Sekret, Conjunctivitis; starker Foetor, starke Periadenitis, Cäsarengesicht; Blutungsneigung, toxische Blässe, Unruhe und Benommenheit oder rapide Entwicklung eines schwer toxischen Bildes ohne entsprechende örtliche Veränderungen.

Bei dieser Einteilung gelangen in die zweite Gruppe eigentlich ziemlich verschiedene Krankheitsbilder, nämlich:

1. Ursprünglich lokalisierte, aber nicht so absolut, benigne Rachendiphtherien, daß sie auch ohne Serum lokalisiert bleiben würden. 2. Beginnende, rechtzeitig erfaßte maligne Rachendiphtherien und 3. sämtliche Croupfälle, obwohl man doch auch unter den Larynxdiphtherien verhältnismäßig benignere und von vornherein maligne Formen unterscheiden kann.

Desgleichen erscheint es als fraglich, ob es richtig ist mit MARFAN von einer *Umwandlung* (transformation) der gewöhnlichen diphtherischen Angina (forme commune) in die maligne Form zu sprechen, falls eine unbehandelte Diphtherie *nachträglich* einen schweren Charakter annimmt. Vor der Entdeckung des Serums ein alltägliches, nicht zu vermeidendes Ereignis, muß man es heute als Folge der vernachlässigten Therapie betrachten, falls bei einer gar nicht oder unzulänglich spezifisch behandelten Nasen- oder Rachendiphtherie nach tagelanger oder wochenlanger Lokalisierung des Prozesses (chronische Diphtherie) die unmittelbaren oder mittelbaren Folgen der Ausbreitung in die Fläche oder allgemeinen Vergiftung zutage treten. Sicherlich bilden auch diese *nachträglich toxisch werdenden oder progredierenden Formen* schon einen *Übergang* zur malignen Diphtherie, und zwar um so eher, da wir auch heute noch nicht einen exakten, allgemein anerkannten Maßstab zur Beurteilung der „Hinlänglichkeit“ der angewandten Therapie besitzen und da es eine anfänglich lokalisierte Form der Rachendiphtherie gibt, nämlich die *diphtherische Adenoiditis* (*Cryptodiphtherie* LERBOULLET und BOULANGER-PILET), die infolge der Unsichtbarkeit des Primäraffektes, trotz Kenntnis der begleitenden Symptome (Vorhandensein von adenoiden Vegetationen, näselnde Stimme, Ohrenschmerzen, Lymphdrüenschwellung, Blässe, Albuminurie) wohl sehr selten rechtzeitig diagnostiziert werden kann. *Als eigentlich maligne Diphtherien möchten wir jene Fälle betrachten, bei denen die Charakteristica der Malignität schon zu Beginn der Erkrankung, oft schon am 1. Tag, häufig am 2.—3. Tag, allerspätstens am 4.—5. Tag ganz offenbar sind*, die Malignität daher nicht das Resultat einer zu spät eingeleiteten Behandlung ist. Nachdem jene malignen Fälle, bei welchen das Krankheitsbild durch das rapide Fortschreiten der lokalen Veränderungen beherrscht wird, nämlich die *deszendierende Diphtherie* und deren schwerste Form die *deszendierende Laryngo-tracheo bronchitis crouposa* in den Rahmen des Croupkapitels fallen, sollen die folgenden Ausführungen den malignen, *hypertoxischen*, bzw. sog. *septischen* Formen der Rachen-, sowie Rachen- plus Nasendiphtherien gewidmet sein.

Eine Kenntnis der malignen Diphtherie kann man schon in den Schriften des ARETAEUS (II. Hälfte des I. Jahrhunderts nach Chr.) nachweisen, TROUSSEAU hat die im Pharynx lokalisiert bleibende ohne Erstickung, durch Allgemeinvergiftung rapid den Tod herbeiführende Form eingehend beschrieben und BRETONNEAU hatte sich entgegen seiner ursprünglichen Auffassung (Diphtherie tötet nur, falls sie den Larynx befällt und zur Erstickung führt) den Lehren seines Schülers angeschlossen. Eine richtige Absonderung der malignen Diphtherie ward aber erst möglich, seit es klar wurde, daß es Diphtherien gibt, bei denen wir trotz energischster und rechtzeitiger Anwendung des Serums den letalen Ausgang nicht verhindern können. Solche Fälle gelangten sporadisch immer und überall zur Beobachtung, auch kleinere, zeitlich rasch vorübergehende Anhäufungen kamen hie und da vor, z. B. 1901/02 in Paris (MARFAN), in Deutschland nach den Angaben von W. KRUSE 1902/03 in Elberfeld, 1904/08 in Stettin, 1906/09 in Hannover, 1911 in Berlin, 1910/13 in Hamburg und 1914/16 in Leipzig. Seit 1926 wurde über eine Häufung der malignen Fälle aus zahlreichen Städten der verschiedensten Länder Europas und auch aus den Vereinigten Staaten Amerikas wiederholt berichtet, so daß infolge dieser auffallenden, bedeutsamen Erscheinung die Frage der malignen Diphtherie wieder in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gelangt ist. Schon die Verschiedenheiten der Nomenklatur, wie *septische*, *septicämische* Diphtherie (MONTI, GERHARDT, ESCHERICH, BAGINSKY, ROUX), *phlegmonöse* Diphtherie (RAUCHFUSS), *Streptodiphtherie* (SEVESTRE und MARTIN), *forme associé grave* (GRANCHER und BARBIER) und die in den letzten Jahren meist übliche, zuerst von HEUBNER bzw. RANKE empfohlene Bezeichnung *hypertoxische*, *maligne* Diphtherie, *Diphtheria gravissima* (BEHRING), verraten die Verschiedenheiten in der Auffassung der Pathogenese; aber auch in der Beschreibung des Krankheitsbildes, in der Gruppierung der Fälle gelangen große Unterschiede zum Ausdruck. Nachdem wir es für möglich halten, daß diese Gegensätze vielleicht *teilweise* darauf zurückzuführen sind, daß das klinische Bild der malignen Diphtherie, so wie der Charakter der Diphtherie überhaupt, zeitlichen und örtlichen Schwankungen unterworfen ist, möchten wir die maligne Diphtherie zuerst so darstellen, wie sie sich unseren eigenen Augen in den letzten 4—5 Jahren präsentiert hat, nachträglich seien dann die Unterschiede gegenüber den Beobachtungen anderer jetziger Autoren, bzw. den Erfahrungen früherer Jahrzehnte erörtert.

Die Besonderheiten der malignen Diphtherie beziehen sich einerseits auf die *lokalen Rachenveränderungen*, andererseits auf die *allgemeinen Erscheinungen* bzw. den *allgemeinen Krankheitsverlauf*. Mit wenigen Ausnahmen entsprachen bei unseren malignen Fällen die lokalen Veränderungen einem der seitens FRIEDEMANN schon in 1922 beschriebenen zwei Haupttypen, dem *ödematösen* bzw. dem *hämorrhagisch-nekrotischen* Typus. Die *ödematöse* Form ist die häufigere, prognostisch etwas günstigere. Bedauernswerterweise ist das für die maligne Diphtherie charakteristische Bild in weiteren Ärztekreisen vielfach noch immer nicht hinlänglich gut bekannt, so daß wir uns veranlaßt sehen, dasselbe teils nach der Beschreibung von FRIEDEMANN, teils auf Grund eigener Beobachtung auch an dieser Stelle eingehend darzustellen. Bei der *ödematösen* Form sind die Tonsillen und der weiche Gaumen geschwollen, die Schwellung ist oft eine *asymmetrische*, so daß die eine Tonsille oder deren Umgebung scheinbar eine *Hervorhebung* aufweist. *Die Pseudomembranen sind manchmal auffallend schwach*

entwickelt, beschränken sich auf einen Teil der Tonsillen oder auf die Rachenrückwand und werden in diesem Fall durch den geschwollenen Gaumen fast ganz verdeckt. In anderen Fällen sind nebst der Schwellung ausgedehnte, dicke Pseudomembranen vorhanden, diese sind ebenfalls ödematös durchtränkt, haben deshalb ein sulziges Aussehen, verschwommene Grenzen, oft eine grünlichweiße, an Rahm erinnernde, oder aber eine mehr grauweiße evtl. mißfarbene gelbe Farbe, sie erscheinen nicht so sehr derb fibrinös, als wie schmierig weichlich. Eben deshalb kommt eine Ablösung der Pseudomembranen aus dem Rachen in größeren, zusammenhängenden Stücken verhältnismäßig selten vor (s. Abb. 8, 9 u. 10). Besonders *wichtig ist, daß die Belege die Rachengebilde nicht immer gleichmäßig bedecken*, sondern sie bilden oft von den Tonsillen ausgehende, gegen den Gaumen hinstrebende, insel- oder halbinselförmige Konfigurationen, so daß trotz ausgedehnten Belegen stark vorwölbende Tonsillen bzw. Gaumenpartien frei bleiben können. *Dieses Bild verursacht nicht selten katastrophale Verwechslungen mit tonsillärem bzw.*



Abb. 8. Aus dem Rachen abgelöste Membran (5 Jahre altes Kind). (Natürliche Größe.)



Abb. 9. Aus dem Rachen abgelöste Membran (8 Jahre altes Kind). (Natürliche Größe.)



Abb. 10. Aus dem Rachen abgelöste Membran (6 Jahre altes Kind). (Natürliche Größe.)

peritonsillärem Absceß, wir sahen wiederholt, daß solche Fälle selbst von erfahrenen Kinderärzten oder hervorragenden Laryngologen nicht erkannt, sondern als Absceß incidiert wurden. Der Absceß ist in der Regel halbseitig, bei der eben beschriebenen Form der Diphtherie hingegen sehen wir die Veränderungen beiderseitig, wenn auch nicht in gleicher Intensität. Für Diphtherie charakteristisch sind ferner: 1. *Der ausgedehnte hochrote entzündliche Hof*; die Membran ist, selbst wenn sie geringfügig ist, von den über tonsillären Abscessen mitunter wahrnehmbaren, ohne Substanzverlust von der Grundlage abziehbaren dünnen Auflagerungen leicht zu unterscheiden. 2. *Das mächtige Lymphdrüsenpaquette im Kieferwinkel*. Es handelt sich nicht um eine einfache Lymphadenitis, sondern auch die Umgebung der Drüse ist ödematös geschwollen (*Periadenitis*), bei den schwereren Fällen kann sich das teigige Ödem bis zum Schlüsselbein erstrecken. Der in dieser Weise entstehende Tumor kann durch seine unscharfen Grenzen, seine Größe von den die Abscesse begleitenden haselnuß-hühnereigroßen, umschriebenen Lymphdrüsenanschwellungen gut differenziert werden. Von SAINT GERMAIN stammt der sehr charakteristische Ausdruck „*Cou proconsulaire*“. Mundsperrigkeit, Schmerzhaftigkeit der Lymphdrüse sind bei Diphtherie viel weniger ausgesprochen als wie bei tonsillären Abscessen.

3. Der diphtherische Patient ist meistens sehr hinfällig, matt, das Gesicht ist sehr blaß, der Puls meist tachykardisch oder aber es besteht eine Bradykardie, nicht selten ist eine Arrhythmie vorhanden, im Urin ist massenhaft Eiweiß nachweisbar, aus dem Mund entströmt ein süßlich fader Geruch. Sind die erwähnten Symptome deutlich ausgesprochen, ist gar eine Nasendiphtherie oder Heiserkeit vorhanden, so ist die Verwechslung mit tonsillärem Absceß kaum zu entschuldigen, die manchmal vorgehaltene Entgegnung, es hätte sich ursprünglich um einen Absceß gehandelt und erst nach der Inzision habe sich ein diphtherischer Infekt hinzugesellt, entspricht wohl kaum je dem wahren Sachverhalt. Erwähnt sei aber, daß ausnahmsweise die Schwellung der Halslymphdrüsen fehlen kann und daß *nicht selten das relativ gute Allgemeinbefinden des Kranken mit der Schwere der Erkrankung im Widerspruch steht*. Betont sei noch, daß in den ersten Krankheitstagen hohes Fieber zu bestehen pflegt, dies kann dann nach einigen Tagen sinken, es spricht weder das initiale hohe Fieber gegen Diphtherie, noch bedeutet das Sinken der Temperatur an und für sich eine Besserung. Der Ansicht HUTTNELS, daß bei der Diphtherie die Temperatur parallel mit der Schwere des Prozesses zu verlaufen pflegt, können wir nicht zustimmen.

Bei der *hämorrhagisch-nekrotischen* Form haben die Rachenveränderungen eine strenger umschriebene Gestalt, eine schärfere Begrenzung. Doch schon am 1.—2. Tag, zu welchem Zeitpunkt bloß eine 1—2 cm Durchmesser besitzende, sich auf die Tonsillen beschränkende, runde oder ovale Pseudomembran sichtbar ist, verraten die schmutzig rötlich braune Farbe, die Dicke der Membran, die Blutungsbereitschaft der Rachenschleimhaut, der an Kadaver erinnernde Geruch, die sehr rasch hochgradige Schwellung der Halslymphdrüse sowie die hochgradige Albuminurie, bzw. die bei einzelnen Fällen sich durch den dünnserösen, blutigen, ätzenden Ausfluß, stets offen gehaltenen Mund verratende Nasendiphtherie den bösartigen Charakter der Erkrankung. Der Radius der durch die Symptome der hämorrhagischen Nekrose gekennzeichneten, immer mehr blutig durchtränkten Pseudomembran nimmt rapid zu, sie erstreckt sich bald auf den Gaumen und die Rachenrückwand, es treten Petechien sowie wiederholtes Nasenbluten auf, tritt nicht bald der Tod ein, so bleiben an Stelle der zerfallenen Gewebe seichte oder tiefere Geschwüre zurück, die dann allmählich sich reinigen und heilen. Mehrmals sahen wir, daß der Prozeß ursprünglich dem ödematösen Typ entsprach und erst nachträglich entwickelte sich das Bild der hämorrhagischen Nekrose. Gleichzeitige Nasendiphtherie konnten wir bei ungefähr 25% der malignen Fälle konstatieren, d. h. erheblich seltener, als wie in den 90er Jahren und eher bei der nekrotischen, als wie bei der ödematösen Form. Croupsymptome waren bei den an maligner Diphtherie verstorbenen Kranken verhältnismäßig selten vorhanden. Die Beobachtung, daß im Anschluß an schwere toxische Diphtherien auffallend selten ein Croup auftritt, wurde in der Literatur schon mehrfach vermerkt (MARFAN, HAMBURGER, JOCHMANN, LEINER, BORMANN usw).

Bezüglich des Krankheitsverlaufes sei vorerst erwähnt, daß ein ganz stürmischer Beginn mit hohem Fieber, Kopf- und Leibschmerzen, Erbrechen, der Pseudomembranbildung um 24 Stunden vorausgehender intensiver Rötung der Rachengebilde — also ein ganz an Scharlach erinnernder Anfang, den z. B. L. MARTIN im Jahre 1897 oft beobachten konnte — bei uns nicht vorkam. Bei

Hausinfekten, bei denen wir die Diphtherie sozusagen vom ersten Moment an vor Augen hatten, konnten wir beobachten, daß am 1. Tag die Allgemeinerscheinungen noch wenig ausgesprochen sind, die Rachenveränderungen können eine banale follikuläre oder lacunäre Tonsillitis vortäuschen, erst nach Ablauf der ersten 24 Stunden entwickelt sich allerdings dann mit erschreckender Geschwindigkeit der komplette lokale und allgemeine Symptomenkomplex der malignen Diphtherie. Auch bei den von auswärts aufgenommenen Fällen konnte auf Grund der Anamnese ein am 1. Tag noch schleichender Beginn mit wesentlicher Verschlimmerung am 2.—3. Tag angenommen werden.

Der weitere Verlauf kann sich recht verschieden gestalten, im allgemeinen kann man die Fälle in vier Gruppen einteilen.

1. Gruppe. *Trotz größter Serumdosen und reichlichster Anwendung von Kreislaufmitteln unaufhaltsame Progredienz.* Der Exitus letalis tritt im Laufe der ersten Woche, frühestens am 4.—5., oft erst am 7.—9. Krankheitstag, bei noch unverändertem oder wenig gebessertem Rachenbefund, nach einem an sonstigen Symptomen ziemlich armen Krankheitsverlauf ein. Wohl können Tachykardie, Fieber, Apathie, Albuminurie, Hautblutungen tagelang bestehen, Unruhe, Dyspnoe, Cyanose, dumpfe Herztöne, Blutdrucksenkung, Arrhythmie, kleiner, leicht unterdrückbarer Puls sind aber ebenso wie Koma oder Konvulsionen nur *terminale* Symptome, die wenige Stunden oder höchstens einen Tag lang andauern. Der Kranke kollabiert, ehe noch Herzdilatation, Bradykardie, Lähmungen aufgetreten wären und auch die Leberschwellung, Erbrechen und Leibscherzen können fehlen oder aber sie erscheinen kurz vor Eintritt des Todes. Fast die Hälfte aller letal endender Fälle der Jahre 1926/28 gehörte zu dieser Gruppe, besonders waren es die Fälle des hämorrhagisch-nekrotischen Typus, welche diesem Verlauf entsprachen. In 1929/30 wurden diese Fälle seltener.

2. Gruppe. *Die lokalen Rachenveränderungen reagieren auf massive Serumdosen ziemlich gut,* sie heilen oder bessern sich wenigstens wesentlich innerhalb 6 bis 8 Tagen, die Lymphdrüenschwellung geht zurück, der Puls bessert sich, die Temperatur wird normal oder gar subnormal, aber schon vor oder gleichzeitig mit dem Heilen des Primäraffektes, entwickelt sich, *ohne daß ein Rekonvaleszenzstadium eingetreten wäre,* das „sekundäre Syndrom der malignen Diphtherie“ (MARFAN). Wachsbleiches Gesicht, Apathie, Gaumensegellähmung, Dilatation des Herzens, dumpfe, in der Systole nicht selten durch Geräusche verdrängte Herztöne, konstant sinkender Blutdruck, weicher tachykardischer, in der Minderzahl der Fälle vorübergehend bradykardischer, nicht selten arhythmischer Puls, Galopprrhythmus, Nasen und Hautblutungen, Dyspnoe, Cyanose, Leberschwellung, Abmagerung bilden die, allerdings nicht in jedem Fall in ihrer Gesamtheit vorhandenen Bestandteile dieses Symptomenkomplexes, sie entwickeln sich *gradatim* innerhalb einiger Tage, pflegen dann einige weitere Tage lang zu persistieren, im Laufe der 2. oder *am Anfang der 3. Woche* treten dann Leibscherzen und Erbrechen als ominöse Vorboten des nunmehr bald eintretenden Todes auf. Bei einem erheblichen Teil der Fälle kann jedoch der Verlauf, bevor noch Herzdilatation, Leberschwellung aufgetreten wären, einen Umschwung nehmen, Primäraffekt wie toxische Allgemeinerscheinungen gehen zurück, die Patienten werden gesund, und zwar gar nicht so selten nach einer

auffallend glatten, kaum 2—3 Wochen lang währenden Rekonvaleszenz. In anderen Fällen treten zwar mehr oder minder ausgedehnte periphere Lähmungen auf, die aber bei den im ersten Stadium der Diphtherie energisch behandelten Fällen eine gute Prognose bieten.

3. Gruppe. Der Primäraffekt heilt vollkommen aus, im akuten Stadium waren ernstere toxische Allgemeinerscheinungen nicht vorhanden oder sie gingen wieder zurück, evtl. bestand einige Tage lang in etwas attenuierter Form auch das „syndrome secondaire“, in allen Fällen trat aber eine ganz ausgesprochene Besserung ein, es folgt ein Rekonvaleszenzstadium und erst im Laufe der 3. Woche tritt der sog. Späthertod ein, und zwar in sehr seltenen Fällen ganz plötzlich ohne Vorboten, meistens nach einer einige Tage währenden Kreislaufschwäche, deren Symptome mit den in der 2. Gruppe behandelten identisch sind. Auch aus diesem Stadium der späteren Herzschwäche können einzelne Kranke mit dem Leben davorkommen.

4. Gruppe. In diese Gruppe könnten jene Fälle gereiht werden, bei welchen das typische Bild der malignen Diphtherie zurückgeht, ohne daß durch das sekundäre Syndrom oder durch Spätkomplikationen der Heilungsprozeß gestört worden wäre. Es waren dies hauptsächlich solche Fälle des ödematösen Typus, die sehr frühzeitig, spätestens am 3. Tag erfaßt und mit massiven Serumdosen behandelt wurden.

Natürlich gelangten auch Fälle zur Beobachtung, die aus dem einen oder anderen Grund in keines der typischen Bilder hineinpaßten. Z. B. die Rachenveränderungen entsprachen einer gewöhnlichen, mittelschweren Diphtherie, sie entbehrten den malignen Charakter völlig, es wurde auch frühzeitig, innerhalb der ersten 4—5 Krankheitstage Serum angewendet und doch war die Allgemeinvergiftung eine intensive, denn es entwickelte sich der bei den Fällen der 2. oder 3. Gruppe beschriebene Krankheitsverlauf und auch der letale Ausgang war nicht immer zu verhindern. Einen anderen Fall verloren wir trotz Besserung der Herzsymptome und der Lähmungen infolge einer in der 4. Woche aufgetretenen Pneumonie, bei 2 Fällen bestand das außergewöhnliche darin, daß eine ausgesprochene Kehlkopfstenose auftrat. Schließlich konnte bei einem Fall eine Hemiplegie beobachtet werden, die aber zur Heilung gelangte und auf eine Embolie zurückzuführen war (s. weiter unten). Eiterung der Halslymphdrüse, Otitis med. supp. waren keine Seltenheit, eine ausgesprochene Sepsis sahen wir aber niemals und wir möchten MARFAN, sowie JOCHMANN darin recht geben, daß das Erscheinen von Eiterungen eher ein prognostisch günstiges Zeichen darstellt. Was die Prognose ansonsten anbetrifft, so ist Beteiligung der Nase ein übles Zeichen, Erbrechen und Leibscherzen (ausgenommen das Auftreten derselben zu Beginn der Krankheit) gestalten die Prognose nahezu infaust, Haut- und Nasenblutungen verdüstern dieselbe ebenfalls sehr erheblich, aber in Übereinstimmung mit REICHE und REYE bzw. FALKENHEIM waren auch wir in der Lage, 1—2 Fälle mit hämorrhagischen Erscheinungen genesen zu sehen. Prognostisch wichtig sind die Nierenschädigung und das Elektrokardiogramm (s. weiter unten). KÖNIGSBERGER hebt hervor, daß ohne Zeichen einer ausgesprochenen Nierenschädigung nicht von einer toxischen Diphtherie gesprochen werden darf. Unsere in den Jahren 1926/28 beobachteten 83 malignen Fälle verhielten sich in dieser Hinsicht folgendermaßen:

Maligne Rachenveränderungen, Urinbefund ausgesprochene Nephrose	46,	geheilt	13,	gestorben	33
Maligne Rachenveränderungen, Urinbefund mäßige Albuminurie	14,	„	14,	„	0
Maligne Rachenveränderungen, Urin frei	11,	„	11,	„	0
Rachenveränderungen ohne malignen Charakter, Urinbefund ausgesprochene Nephrose	12,	„	10,	„	2

Der Nephrose kommt daher entschieden eine große prognostische Bedeutung zu, nicht weil sie etwa eine Insuffizienz der Nierentätigkeit zur Folge hätte, sondern sie weist einfach eine intensive allgemeine Intoxikation nach. Wir sind aber der Ansicht, daß auch die Fälle mit malignen Rachenveränderungen ohne nephrotischem Urinbefund unter den Begriff der malignen Diphtherie fallen, denn jene Gruppe, bei der ohne typischen Rachenbefund rasch die Nephrose auftrat, unterstützt eben jene Annahme KÖNIGSBERGERS, daß die Symptome der lokalen und der allgemeinen Toxinwirkung nicht immer parallel erscheinen müssen. In der erwähnten Gruppe kamen unter 12 Fällen 2 Todesfälle und 4 weitere Fälle mit Lähmungen vor. Über die klinische Bedeutung der Elektrokardiographie berichtet ein besonderes Kapitel, deshalb möchten wir bezüglich der Prognose an dieser Stelle nur so viel noch hinzufügen, daß letaler Ausgang oder zumindest schwere sekundäre bzw. Spätsymptome von wenigen Ausnahmen abgesehen dort auftraten, wo eine deutliche Nierenschädigung oder ein ausgesprochen pathologisches Elektrokardiogramm feststellbar war, es kann aber mitunter trotz Vorhandensein beider Veränderungen die Heilung eintreten. Während die hochgradige Albuminurie und das pathologische Elektrokardiogramm oft schon in den ersten Krankheitstagen, den klinischen Symptomen weit vorausgehend auf den ungünstigen Verlauf hinweisen, pflegt die *Zunahme der Differenz zwischen Blutdruckmaximum und Minimum* sich erst synchron mit der Verschlimmerung der klinischen Allgemeinerscheinungen einzustellen, sie besitzt daher einen geringeren prognostischen Wert.

Was nun den *Vergleich* unserer jetzigen Erfahrungen mit denjenigen anderer jetziger Autoren bzw. des 19. Jahrhunderts anbetrifft, so seien nur die in klinischer oder pathologischer Hinsicht wichtigeren Momente berücksichtigt. 1. Die ausgesprochen *foudroyanten*, innerhalb 1—2 Tagen letal endenden Formen, wie sie z. B. TROUSSEAU im Falle des seinem Berufe zum Opfer fallenden VALLEIX beobachten konnte und die auch in der Gegenwart besonders bei Spitalinfektionen vorkommen sollen (LEREBOULLET), kamen uns nicht zu Gesicht. Heftige Leibschmerzen, schwarzgangränöse Pseudomembranen, hohes Fieber, Delirien, Krämpfe wären die Charakteristica dieser Form der malignen Diphtherie. 2. Wie bereits erwähnt, heben frühere, wie jetzige Autoren mit unseren Erfahrungen übereinstimmend hervor, daß in den meisten Fällen von maligner Rachen-diphtherie die Neigung zu einer nachträglichen Deszension in die unteren Luftwege eine auffallend geringe ist. *In der jetzigen Epidemie tritt die Rolle des Croups, von einzelnen wenigen Ausnahmefällen abgesehen, in der Klinik der malignen Fälle besonders in den Hintergrund.* Dies war aber nicht immer der Fall, z. B. bei manchen Epidemien in der Mitte des 19. Jahrhunderts, ferner bei der Pariser Epidemie im Jahre 1901/02 (MARFAN). Bemerkt sei, daß zwar die meisten

Autoren das Überwiegen der Rachendiphtherie in der jetzigen Epidemie betonen, es doch Angaben gibt, wonach auch die schweren Croupfälle in einzelnen Gegenden zugenommen haben sollen (HAINISS, KOSTYLÄL).

3. Auf Grund reichlicher eigener Erfahrungen kann ich behaupten, daß Ende des 19. Jahrhunderts der *Nasendiphtherie* bei den malignen Fällen infolge ihrer Häufigkeit und wegen der Bildung massenhafter, obturierender, stenotischer Pseudomembranen eine weit größere Bedeutung zukam als wie jetzt. Aber auch im Rachen selbst ist gegenwärtig die Pseudomembranbildung eine weniger massive, die Intensität der lokalen Veränderungen eine etwas geringere als wie in den 80er, 90er Jahren. Wenn auch jene Krankheitsbilder, die frühere Autoren, z. B. BAGINSKY unter der Bezeichnung „septicämische Diphtherie“ beschreiben, unseres Erachtens eigentlich mit der hämorrhagisch-nekrotischen Form identisch sind, soll zugegeben werden, daß gewisse kleinere Unterschiede in den Details bei den einzelnen Epidemien zutage treten. „Der Pharynx völlig austapezierende, selbst bis in den tiefen Partien der Schleimhaut gangränisierende, schwarzgrüne Einlagerungen, völlig kruente, den gesamten Rachenraum erfüllende, alles überziehende Jauchemassen“ (BAGINSKY) sind ja doch selten geworden. Auch die Mitbeteiligung des harten Gaumens und der Mundschleimhaut, sowie des Larynx (Aryknorpel, aryepiglottische Falten, hintere Wand) am nekrotischem Prozeß war früher häufiger feststellbar.

4. Daß die diphtherische *Nierenaffektion* nur einen Indicator der Vergiftung, „*mesure de l'intoxication*“ (SEVESTRE und MARTIN) darstellt und sehr selten eine klinisch manifeste Insuffizienz der Nierentätigkeit zur Folge hat, ist allgemein anerkannt. Doch findet man Angaben, wonach akutes Ödem des Larynx (DE BARY) ausgebreiteter Hydrops, Anurie, Urämie auftreten und einen letalen Ausgang herbeiführen können (CASSEL, GUTHRIE, HUTINEL usw). CHALIER und dessen Mitarbeiter fanden unter 11 letal endenden Rachendiphtherien 7mal eine azotämische Urämie, deren Symptome von denjenigen des „sekundären Syndroms“ nur durch die Bestimmung des Blut- und Liquorstickstoffes differenziert werden konnten. LERBOULLETS Erfahrungen sprechen gegen die Bedeutung dieser Befunde und so wie die meisten Autoren möchten auch wir der Urämie bei der Diphtherie keine praktische Bedeutung zuschreiben.

5. Während der jetzigen Epidemie sahen wir nur einen einzigen Fall von auf *Embolie* zurückzuführende *Hemiplegie*, auch dieser Fall heilte glücklicherweise. Durch MARFANS Studien (1901) sind die Kenntnisse über die kardiale Thrombose bzw. die konsekutiven Embolien sehr gefördert worden und wie aus der Veröffentlichung KÖNIGSBERGERS hervorgeht, waren postdiphtherische Hemiplegien in Berlin während den letzten Jahren keine Seltenheit (6 Fälle, 3mal Exitus).

6. Auch bezüglich der *Lähmungen* scheinen die Verhältnisse nicht überall und zu jeder Zeit die gleichen zu sein. In den ersten Jahren der Serumtherapie konnte ein gehäuftes Auftreten von Lähmungen vermerkt werden, mit Recht wurde dies damals dahin gedeutet, daß dies zugunsten des Serums gebucht werden darf, diese Lähmungen aufweisenden Kranken wären in der Vorserumperiode gestorben, bevor die Lähmungen sich überhaupt entwickeln hätten können. Jetzt hingegen fehlten bei ungefähr 75% unserer geheilten Fälle motorische Lähmungen und auch in der Klinik der letal endenden Fälle spielten sie keine besondere Rolle. KÖNIGSBERGER z. B. sah hingegen ziemlich häufig

Lähmungen und hebt besonders die nach der 3. Woche, oft erst in der 6.—7. Woche erscheinenden, oft letal endenden *Atmungslähmungen* hervor. Schwacher, kraftloser Reizhusten verbunden mit dyspnoischen Erscheinungen, fehlende inspiratorische Vorwölbung des Abdomen, Gaumensegelparese und Schlundmuskellähmung, evtl. Pneumonien sind die Symptome bzw. Begleiterscheinungen der Atemlähmung. Was den ohne Vorboten in der Rekonvaleszenz auftretenden *plötzlichen Spätherztod* anbetrifft, so finden wir die Beschreibung desselben wohl in allen Lehr- und Handbüchern, aber unsere Erfahrungen stimmen mit denjenigen KÖNIGSBERGERS darin überein, daß derselbe jetzt sehr selten zur Beobachtung gelangt.

7. Die *pseudophlegmonöse* Form der malignen Diphtherie (LEREBoullet) halten wir für identisch mit der ödematösen Form, eine Kombination von Diphtherie und phlegmonöser Tonsillitis (Tonsillarabsceß), die nach LEREBoullet entweder durch Hinzutreten einer echten Phlegmone zu einer Diphtherie oder durch nachträgliche Infizierung einer Phlegmone mit Diphtherie nicht selten vorkommen soll, haben wir mit Sicherheit niemals beobachtet und dürfte es unserer Auffassung nach in ähnlichen Fällen um meist nicht richtig gedeutete Fälle schwerster ödematöser Formen handeln.

Die sonstigen Unterschiede in der Nomenklatur, Gruppierung usw. stehen mit der Frage der Pathogenese in einem so engen Zusammenhang, daß wir uns mit denselben, um Wiederholungen zu vermeiden, bei der Erörterung der Pathologie befassen werden.

A n h a n g.

Die marantischen Herzthromben.

Bei der hochtoxischen Diphtherie sehen wir bekanntlich in vielen Fällen, besonders, wenn der Verlauf sich in die Länge zieht, und der Tod unter Symptomen der Herzschwäche eintritt, schwere Degeneration des Herzmuskels, und zwar nicht nur in den Muskelbündeln der Kammern und der Trabekeln, sondern, wie wir es aus neueren Untersuchungen (MÖNCKEBERG, LUBARSCH) wissen, auch im atrioventrikulären Muskelsystem (s. unten). Dem anschließend können sich die *marantischen* Herzthromben entwickeln. RICHARDSON lenkte als erster im Jahre 1856 die Aufmerksamkeit der Ärzte auf die Entstehung der marantischen Herzthromben nach Diphtherie hin, und ähnliche Mitteilungen machten nach ihm bis zu den achtziger Jahren BARRY, BEAU, MEIGS, BEVERLAY-ROBINSON, BOUCHUT, LABADIE-LAGRAVE. Neuerlich befaßten sich MARFAN und seine Schüler mit der Frage der kardialen Thromben. Nach v. DUSCH ist die übliche Ursache der Herzthrombenbildung die Blutstauung, bzw. die Verlangsamung des Blutstroms in gewissen Abschnitten des Herzlumens, hinter den Trabekeln, in den Ventrikeln und Herzohren, infolge Erweiterung und Herzschwäche. An dieser, aus den achtziger Jahren stammenden Auffassung v. DUSCHs ist auch heute nichts Grundsätzliches zu ändern. Ob in solchen Fällen auch eine Endocarditis parietalis eine gewisse Rolle spielt, ist heute noch eine offene Frage. Hier will ich die Beschreibung eines lehrreichen Falles des marantischen Herzgerinnsels einschalten. Den Fall beobachtete ich im Jahre 1887 und wenngleich ich ihn schon im Jahre 1888 veröffentlichte, erachte ich es doch nicht für überflüssig, da er aus mehreren Gründen die Aufmerksamkeit beansprucht, denselben hier wiederholt kurz zu skizzieren.

Viktor G., 8jähriger Knabe, wurde am 13. 9. 1887 mit der Anamnese in das Kinderhospital eingeliefert, daß er seit einem Tage an Halsweh und trockenem Husten leidet. Am Tage der Einlieferung war der Husten bellend und die Atmung etwas erschwert. Die Untersuchung des Knaben lieferte bei der Aufnahme folgenden Befund: Gut entwickelter Knabe in gutem Ernährungszustand, mit kräftiger Muskulatur. Atmung etwas erschwert, von mäßiger Frequenz, 36 pro Minute. Bei jeder Einatmung ist eine stärkere Einziehung des Scrobiculum cordis sichtbar. Die Atmung ist laut, etwas stridorös. Der Puls ist gleichmäßig, 120 in der Minute, ziemlich voll. Konjunktiven und Lippen sind blaß, nicht cyanotisch. An Lungen und Herz Perkussionsbefund negativ, Herztöne rein. Bei der Auskultation über beiden Lungen rauhe vesiculäre Atmung. Der Rachen ist gerötet, die Tonsillen sind geschwollen, rot, an ihrer Innenfläche, ebenso an der hinteren Rachenwand vereinzelte, schmutzige weißliche, gersten- bis linsengroße Auflagerungen. Kein Nasenfluß; die überblickbare Nasenschleimhaut ist rein, blaßrot. Am Nacken sind keine Drüsenschwellungen tastbar. Urin eiweißfrei; der Kranke fiebert, Achselhöhlentemperatur 38,6.

Auf Grund der beschriebenen Erscheinungen bereitete die Aufstellung der Diagnose der Rachendiphtherie keine Schwierigkeiten. Die Heiserkeit und der bellende Husten wiesen auf die Affektion des Kehlkopfes hin und lenkten die Aufmerksamkeit auf einen in Entwicklung begriffenen Larynxrroup hin. Am nächstfolgenden Tage ist keine auffallende Änderung, nur die Atmung ist erschwerter und die Heiserkeit der Stimme und das Fieber haben zugenommen.

Am 15. ändert sich das Bild wesentlich. Das Gesicht ist blaß, die Lippen sind cyanotisch, die Atmung ist hochgradig erschwert, pro Minute 40, ganz charakteristisch für eine Stenose der oberen Luftwege. Bei der Auskultation über den Lungen finden wir die Atmung links unten seitlich wesentlich abgeschwächt. Das Rachenbild hat sich hierbei nicht geändert. Auf Grund obiger Symptome, da wir eine rapide Croupentwicklung befürchten, hielten wir die Tracheotomie für indiziert und führten auch die Operation aus. Die Operation (Tracheotomia superior) wurde unter schwacher Narkose ausgeführt. Die Operation lief glatt ab, nach der Operation ist die Euphorie auffallend. Bei dem Einschnitt in die Trachea, als sich Hustenreiz meldete, wurden Pseudomembranpartien, darunter eine Verzweigung aufweisende dickere Membran, ausgehustet. Temperatur vor der Operation 40,3.

An den folgenden Tagen schreitet die Besserung weiter fort. Allgemeinbefinden ausgezeichnet. Atmung 32, nicht erschwert. Wenig Husten, beim Husten entleert der Kranke durch die Kanüle blutigen Schleim in geringer Menge.

Am 18. ist der Belag aus dem Rachen verschwunden und am 19., d. h. also am 5. Tage nach der Operation ist die Kanüle ohne Schwierigkeiten endgültig entfernbar.

Nach der Entfernung der Kanüle zieht sich die Öffnung der Wunde schnell zusammen, es setzt eine lebhafte Granulation ein, so, daß am 26. die Halswunde schon beinahe gänzlich vernarbt ist. Während der verfloßenen Zeit war das Allgemeinbefinden immer gut; der Kranke wurde zwar etwas anämisch, aber auffallende Abweichung in der Herzfunktion konnten wir nicht konstatieren. Die Herzdämpfung zeigt keine pathologische Vergrößerung, die Herztöne und die der großen Gefäße sind zwar etwas leise, aber rein. Die Nahrungsaufnahme ist ziemlich gut, der Kranke ist seit dem 20. fieberfrei.

Am 1. 10. um 10 Uhr in der Frühe sitzt der Knabe in seinem Bette auf, fällt aber wieder plötzlich auf seine Kissen zurück, bekommt in den Gliedern klonische Krämpfe, die kaum eine Minute dauern, und nachher ist eine vollständige Lähmung der rechten Körperhälfte zu konstatieren. Das Bewußtsein des Knaben ist nicht gestört. Kann nicht sprechen, kann keinen Laut von sich geben. Das Gesicht ist verzerrt, indem die Falten der rechten Gesichtshälfte ausgeglättet sind und die rechte Backe schlaff herabhängt. Pupillen gleich, mittelweit, reagieren gut. Die Lähmung ist in den Gliedern rechterseits eine vollkommene. An derselben Seite ist die Sensibilität auch herabgesetzt, ohne aber, daß vollständige Anästhesie vorhanden wäre. Der Knabe versteht scheinbar die an ihn gerichteten Fragen, einer Antwort ist er aber nicht fähig. Herzaktion etwas beschleunigt, schwach, sonst gleichmäßig; Herztöne rein, Herzdämpfung normal. Der Kranke ist fieberfrei.

In den folgenden Tagen ist nur insofern eine Veränderung zu vermerken, daß der Kranke zu lallen beginnt. In den nachfolgenden 4 Wochen ist nur eine geringe Besserung feststellbar, auch die Aphasie bessert sich nicht wesentlich, nur der während der Diphtherie heruntergekommene Ernährungszustand gleicht sich wieder aus und der Kranke zeigt eine gesunde Gesichtsfarbe.

Am 8. 11. stellt sich unerwartet, von einem Schüttelfrost eingeleitet, 40^oiges Fieber ein. Am nächsten Tage fällt das Fieber spontan auf 37,8, mittags steigt es aber erneut, und erreicht in den Frühlachmittagsstunden 40,2. Die Untersuchung konstatiert an diesem Abend die Infiltration des linken Unterlappens. Die Atmung ist beschleunigt, etwas keuchend, der Husten selten, trocken, etwas aufgeregt. Die hohe Temperatur besteht am 10. und 11. unverändert weiter und die Symptome der lobären Infiltration werden noch ausgesprochen. Am 12. fällt das Fieber kritisch, die Symptome der Pneumonie schwinden schnell und die physikalische Untersuchung zeigt in dem linken unteren Lungenlappen normale Verhältnisse. Am 12. 11. ist der Junge wieder fieberfrei, die Hemiparese bessert sich, die Beweglichkeit des Armes fängt an wiederzukehren. Das untere Glied wird gehoben, sogar gebeugt, und einige gebräuchlichere Worte wurden schon ausgesprochen.

Am 2. 12. meldet sich wieder Fieber, das sich an diesem Tage beständig in der Höhe von 39,2 hält. Das Allgemeinbefinden ist trotz des Fiebers gut und eine pathologische Veränderung, die das Fieber erklären konnte, können wir nirgends finden. Am 3. hustet der Kranke, neben wechselnder Temperatur von 38^o und 41^o, mehr, die Atmung ist etwas keuchend, sichtbar schmerzhaft; am 4. steht die Temperatur bei 40^o, sogar noch höher, an diesem Tage ergibt die Untersuchung eine neuerliche lobäre Infiltration des linken unteren Lungenlappens. Die Erscheinungen der Lungenentzündung gehen am 7. Tag vom Fieberanstieg gerechnet zurück und zur selben Zeit stellt sich, nebst reichlichem Schwitzen, die Deferveszenz ein. Auch nach dieser Entzündung erholt sich der Knabe sehr bald und die Euphorie stellt sich nach einigen Tagen wieder ein.

Am 21. 12. meldet sich wieder Fieber, die Temperatur steigt in der Frühe bis 38,2^o, abends bis 39,2^o. Der Kranke hustet nur wenig und bei der Untersuchung sind Zeichen einer großblasigen Bronchitis zu konstatieren. In den folgenden Tagen ist die Temperatur weiterhin erhöht, das Fieber hält sich zwischen 39,8 und 40^o, und die Untersuchung der Brustorgane stellt die sich zum dritten Male wiederholende Infiltration des linken Lungenlappens fest. Bei dieser Gelegenheit ist aber die Infiltration scheinbar nur partiell, denn Dämpfung und ziemlich intensive Bronchialatmung waren jetzt nur in der mittleren Axillarlinie, über einem talergroßen Gebiet hörbar, während hinten unten normale Verhältnisse zu finden waren. Deferveszenz am dritten Tage nach dem Fieberbeginn und gleichzeitig mit der Entfieberung schwinden auch die entzündlichen Erscheinungen.

Von diesem Zeitpunkt an wurde der Spitalsaufenthalt des Jungen durch keine Krankheit gestört, wobei er noch wochenlang unter Beobachtung stand und aus dem Spital erst nach erfolgter bedeutender Besserung der halbseitigen Lähmung und der Aphasie entlassen wurde. Hier wollen wir noch bemerken, daß sein 6jähriger-jüngerer Bruder, der mit ihm zugleich im September 1887 gleichfalls mit Rachendiphtherie ins Spital eingeliefert wurde, einige Tage nach der Aufnahme, an einer aus absteigendem Croup sich entwickelnden Bronchitis crouposa, trotz der vorgenommenen Tracheotomie starb.

Auf Grund des Obenangeführten scheint es für das Nächstliegende zu sein, die pathologischen Veränderungen in der Lunge mit einer Herzthrombose in Zusammenhang zu bringen, d. h. einen Lungeninfarkt anzunehmen, natürlich mit der Beschränkung, daß während der Hemiplegie erzeugende Embolus aus dem linken Herzen stammt, der Thrombus für die Erklärung der supponierten Lungeninfarkte im rechten Herzen zu suchen wäre. Wie verlockend auch diese Annahme erscheint, in Anbetracht der Erscheinungsweise, des Ablaufes und der beobachteten Symptome des Lungenprozesses, ist die Annahme eines Lungeninfarktes in unserem Falle ausgeschlossen. Die Erkrankung der Lunge war sowohl bei der ersten, wie auch der zweiten und dritten Gelegenheit für akute Lungenentzündung, fibrinöse Pneumonie absolut charakteristisch. Das Charakteristische bestand nämlich nicht nur in den durch die Auskultation und Perkussion gelieferten Symptomen, sondern ist auch klar aus dem Fieberverlauf ersichtlich, besonders aus dem kritischen Abfall am 5., 7., bzw. 3. Tage (s. Abb. 11).

Fassen wir die Reihenfolge dieser Pneumonien ins Auge, taucht die Frage auf, ob wir in diesem Falle im strengsten Sinne des Wortes von rezidivierender

bzw. rekurrirender Pneumonie reden dürfen. Im Sinne der von THOMAS, von FR. V. KORÁNYI usw. gegebenen Definition der rezidivierenden Pneumonie, dürfen wir in unserem Falle eine solche nicht annehmen; fassen wir aber den Begriff in *weiterem* Sinne auf, so können wir in unserem Fall die Pneumonien als Rekurrirende ansprechen. Solche Fälle wurden in jener Zeit von HENOCH und BÀGINSKY beobachtet. Wir müssen es jedenfalls als eine auffallende Erscheinung bezeichnen, daß binnen 48 Tagen die Pneumonie sich *in ein und demselben Lappen dreimal wiederholte*.

Die pneumonische Erkrankung fasse ich in meinem Falle nur als zufällige Begebenheit auf, und nehme mit den vorangehenden Erkrankungen keinen kausalen Zusammenhang an. Es steht fest, daß zu jener Zeit, in welcher sich bei unserem Kranken die Pneumonien abspielten, an der Abteilung, wo der Junge lag, croupöse Pneumonien ziemlich oft vorkamen.

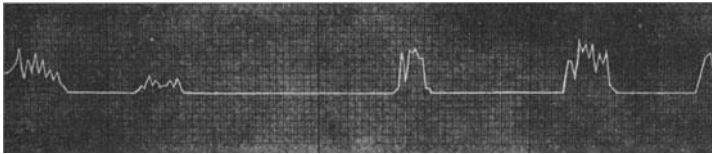


Abb. 11.

Es ist nicht auffallend, daß unser Kranke trotz der Herzthrombose genas, denn, wie v. DUSCH sagt: „*Es ist nicht unmöglich, daß wenn die Thromben nicht sehr umfangreich sind, eine Heilung oder doch vorübergehende Besserung wieder eintreten kann, selbst, wenn bereits Embolien stattgefunden haben.*“

B. Die Nasendiphtherie.

Betrachtet man die Literatur der Nasendiphtherie und schält man aus den Beschreibungen der Diphtherieforscher die diesbezüglichen Angaben heraus, so gewinnt man den Eindruck eines unscharf umrissenen Krankheitsbildes. Während die ältere Literatur die Nasendiphtherie als klinisch schwere Erkrankung betrachtet, wird derselben seitens der neueren, durch die zumeist leichter verlaufenden Nasendiphtherie der Säuglinge beeinflussten Forscher eine geringere Gefährlichkeit zugeschrieben, deren Wichtigkeit wohl mehr eine epidemiologische ist.

Ich konnte während meiner halbjahrhundertlichen ärztlichen Tätigkeit an reichem Krankenmaterial lange Reihen von Diphtherieepidemien beobachten und möchte nun an dieser Stelle, unterstützt durch eigene Erfahrung, die einschlägigen Daten einer erneuten Prüfung unterziehen, um zur schärferen Charakterisierung des Krankheitsbildes beizutragen.

Während die Kenntnisse über *sekundäre* Nasendiphtherie bis zu BRETONNEAU zurückreichen, wird die Aufmerksamkeit der Ärzte seit Beginn des 20. Jahrhunderts besonders von der *primären* bzw. *selbständigen* Nasendiphtherie der jungen Säuglinge beansprucht. Hier muß ich besonders der Arbeiten der Göttinger Kinderklinik gedenken (GÖPPERT und seine Schülerin LOTTE LANDÉ) die in mancher Hinsicht zur klinischen Erfassung dieser eigenartigen Form der Nasendiphtherie beitrugen. *Die Folge dieser Arbeiten ist aber wohl die*

Vernachlässigung des Studiums der sekundären Nasendiphtherie seitens der Autoren des 20. Jahrhunderts, und auch, daß die diesbezüglichen Angaben früherer Forscher (JACOBI usw.) zum Teil in Vergessenheit gerieten.

Befassen wir uns vor allem mit den bisher geltenden Einteilungen der verschiedenen Krankheitstypen der Nasendiphtherie.

Die französische Einteilung (SEVESTRE, HUTINEL), die auch von den neueren französischen Klinikern gebraucht wird, ist folgende:

1. Gutartige Form (Diphtherie pure). A. *Primäre Nasendiphtherie*. a) gewöhnliche Form; b) fibrinöse Form. B. *Sekundäre Nasendiphtherie*.

2. *Bösartige Form (Streptodiphtherie)*. A. *Hypertoxische oder primäre septische Nasendiphtherie*. B. *Nasopharyngeale Streptokokkendiphtherie*.

3. *Nasendiphtherie der Säuglinge*.

4. *Die im Verlaufe der Masern, des Scharlachs usw. auftretende Nasendiphtherie*.

Die deutsche Einteilung umfaßt bloß die *primäre* Nasendiphtherie der Säuglinge und unterscheidet deren *akute, subakute und chronische* Form und fügt hierzu noch die *larvierte* Nasendiphtherie.

Meines Erachtens nach kann man die Nasendiphtherie ohne Rücksicht auf primäre oder sekundäre Entstehungsweise, ohne Beachtung des Lebensalters, der Rachendiphtherie entsprechend einteilen, demgemäß würde ich also eine *benigne, lokalisierte* und eine *maligne* Form unterscheiden. Unter *lokalisierter Form* verstehe ich jene Form der Nasendiphtherie, deren Analogon in jener von deutschen Autoren mit gleichem Namen bezeichnetem Typus der Rachendiphtherie gegeben ist, die SCHICK folgendermaßen charakterisiert: „*Mit der Bezeichnung lokalisiert will man einerseits die geringere Intensität der Allgemeinsymptome kennzeichnen, aber auch die geringere Tendenz zur Ausbreitung der Membranen in der Umgebung hervorheben.*“ Die leichteste Manifestation dieser Art wäre die *abortive* Form, die von einigen Autoren auch *diphtherische Coryza* genannt wird. Der eine Teil der *malignen* Fälle ist durch das *rasche Abwärtssteigen des lokalen Prozesses* „*der mächtigen Tendenz der Erreger sich in die Fläche auszubreiten*“ (SCHICK) ausgezeichnet. Für die andere Gruppe der progredierenden Form gelangt, wie bei der entsprechenden Form der Rachendiphtherie, *die rasche Entwicklung der Allgemeinvergiftung durchaus in den Vordergrund: hypertoxische (septische) Form*.

Diese Einteilung umfaßt alle Varietäten des Krankheitsbildes. Wie bekannt, begegnet man bei Säuglingen zumeist der *ersten* Form als selbständiger Erkrankung, diese ist die *typische* Form der Säuglingsdiphtherie, progressive Verlaufsart, d. h. Ausbreitung des Prozesses auf Rachen oder Kehlkopf, ist hier selten zu beobachten. Die klinische Erfahrung lehrt, daß in solchen Ausnahmefällen zumeist eine Ausbreitung auf den Kehlkopf, bei Unversehrtheit der Rachengebilde vorkommt. Die *maligne* (hypertoxische) Form der Nasendiphtherie entsteht zumeist, wenn auch nicht immer, *sekundär*, als Fortsetzung der entsprechenden Form der Rachendiphtherie; je ausgebreiteter der Rachenprozeß, um so ernster wird sich auch die Erkrankung der Nasenschleimhaut gestalten. Die Deszension der toxischen Nasendiphtherie auf die Rachengebilde ist ebenfalls kein seltenes Ereignis. Ärzte, die sich viel mit der operativen Behandlung der Kehlkopfdiphtherie befassen, sind der Gefahr der toxischen

Nasendiphtherie ausgesetzt, da sie vom Kranken leicht ins Gesicht gespuckt werden und den infizierten Speichel aspirieren. In BRETONNEAUS Arbeit lesen wir über eine derartige Infektion, der Professor HERPIN durch Ausbreitung des Prozesses auf die Rachengebilde, zum Opfer fiel. In seiner im Jahre 1893 erschienenen Arbeit „*Die Geschichte der Diphtherie*“, erwähnt auch BEHRING diesen tragischen Fall. Treffend schreibt GÖPPERT über diese Form: „*Sie ist immer ein Ausdruck einer besonderen Bösartigkeit der Erkrankung.*“ Die hypertoxische Form pflegt sekundär als Folge einer malignen Rachendiphtherie aufzutreten, doch kann auch eine Nasendiphtherie mit progredierendem Charakter in die maligne Form sich umwandeln, ohne daß wir im Rachen ein analoges Bild sehen würden.

Nun bleibt die Frage zu erörtern, *wie man sich zur Frage der primären Rhinitis fibrinosa stellen soll?* Diese Erkrankung wird von einigen Rhinologen, selbst von Kinderärzten (FINKELSTEIN) vom Krankheitsbilde der Nasendiphtherie losgetrennt, mit der Begründung, daß sie im Sekret keine Löffelbacillen nachweisen konnten. In dieser Frage finde ich die Beweisführung GÖPPERT-LANDÉS, gegen die Selbständigkeit der Erkrankung, vollkommen überzeugend und *ich schließe mich der Meinung an, daß die Rhinitis fibrinosa in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit der akuten oder subakuten Nasendiphtherie identisch sei.* LOTTE LANDÉ schreibt über diese Frage folgendes: „*Die Fälle, bei denen als Erreger andere Bakterien angegeben werden, schrumpfen bei näherer Betrachtung in eine sehr kleine Anzahl zusammen, die eben wenig bedeutet.*“ Mit obiger Auffassung steht auch die französische Meinung in bester Übereinstimmung: „*la prétendue rhinite fibrineuse n' est plus qu' un vain fantôme, qui doit disparaître du cadre de la nosologie*“ (GLATARD). Die oben ausgeführten Betrachtungen beziehen sich natürlich nicht auf die *artefizielle* Rhinitis fibrinosa.

Nun möchte ich bezüglich *Symptomatologie* und *Diagnostik* einige Bemerkungen anschließen. Alle Autoren betonen, daß im Säuglingsalter jede, etwas sanguinolente, erodierende Sekretion aus der Nase als verdächtig zu betrachten ist, ganz besonders aber bei gestörter Nasenatmung. Man kann nicht genug den Wert der in der Praxis leider nur zu oft versäumten Nasenspiegeluntersuchung hervorheben (*Rhinoscopia anterior*), da man in der Mehrzahl der Fälle, manchmal zwar bloß in geringer Ausbreitung und Größe die fibrinöse Membran als schleierhafte Auflagerung zu sehen bekommt, die sonst oft, eben wegen ihrer geringen Ausbildung leicht übersehen werden kann. Wenn sich die gesteigerte Nasensekretion an progredierende Rachendiphtherie anschließt, so weist dies stets, auch bei atypischem Auftreten, auf beginnende Nasendiphtherie hin, ganz ebenso wie die im Verlaufe der Rachendiphtherie sich meldende Heiserkeit und der bellende Husten, schon an und für sich, auf beginnendem Croup aufmerksam machen. Bei primärer Nasendiphtherie betont MARFAN das einseitige Auftreten der Affektion („*est franchement unilatéral*“).

Je intensiver die Affektion der Nase, um so reichlicher ist die Sekretion, das Sekret ist in schweren Fällen mißfarben, sehr erodierend, ausgesprochen blutig, manchmal schokoladefarben (LEINER), mehr oder weniger übelriechend. Die Nasenatmung ist auffallend behindert, die Nasenöffnung erodiert, die cervicalen Lymphdrüsen sind deutlich geschwollen. Bei hypertoxischer Nasendiphtherie ist der Foetor ex naribus äußerst intensiv, die Schwellung der Halslymphdrüsen entwickelt sich beiderseitig zu beträchtlichen Drüsenpaketen und

schon auf den ersten Blick gewinnt man den Eindruck einer schweren Erkrankung. Die Fibrinausschwitzung kann bei der toxischen Form in den Nasengängen recht beträchtlich sein. A. JAKOBI schreibt im Jahre 1877: „*Ich habe Fälle gesehen, in denen die Nasenhöhlen von vorne bis hinten, mit einer dicken, soliden Masse von Membranen gefüllt und vollständig verstopft waren.*“ Wie die folgenden Abbildungen lehren, sah ich auch wiederholt derartige Fälle, die aber in den letzten Jahren zweifellos seltener vorkommen als gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts.



Abb. 12.



Abb. 13.



Abb. 14.



Abb. 15.



Abb. 16.

Abb. 12–16. Ausgespritzte Pseudomembranen aus der Nasenhöhle. (Natürliche Größe.)

In jedem der anzuführenden Fälle entwickelte sich die Diphtherie der Nase im Anschluß an eine schwere Rachenaffektion. Die Kranken waren 4 (Abb. 12 u. 13) bzw. 6 und 7 Jahre alt (Abb. 14 u. 15). In jedem Fall entfernte ich die Membranen mit energischer Nasendusche, mittels des Nasenballons, bemerkt sei, daß die Expulsion der Fibrinmasse nie beträchtlichere Nasenblutung zur Folge hatte. Die Membranen stammen aus den neunziger Jahren und sind derzeit in Alkohol konserviert in unserer Sammlung. Die Abbildungen wiedergeben die Membranen ungefähr in natürlicher Größe.

Im folgenden möchte ich kurz die Krankengeschichte von einem ähnlichen Fall, den ich vor zwei Jahren zu beobachten Gelegenheit hatte, wiedergeben.

Desider B., 6 Jahre alter Knabe, erkrankte am 30. 10. 28, Am 1. 11. sah man auf der linken Tonsille einen markstückgroßen, dicken Belag. Am 2. 11. erhebe ich denselben Befund auf der rechten Tonsille, dabei ergießt sich aus der Nase ein erosives Sekret, die Nasenatmung ist schwer gestört. Am nächsten Tag (3. 11.) sehen wir in der rechten Nasenhöhle eine Membran, die das Septum vollkommen bedeckt und den Nasengang komplett obturiert. Wir entfernen die Membran ohne Schwierigkeit mit der Pinzette, es folgte kein Nasenbluten (Abb. 16). Die Nasenatmung wurde nun fast augenblicklich frei. Wir gaben insgesamt 40000 Immunitätseinheiten, das Kind genas ziemlich rasch, Nachkrankheiten meldeten sich nicht. Am 22. 11. verschwanden auch die virulenten Keime aus Nase und Rachen.

Betonen will ich, daß der Ausfluß in Fällen derartig massiger Fibrinausschwitzung, für gewöhnlich nicht sehr reichlich ist. Dies wurde bereits von RILLIET und BARTHEZ erkannt, die in ihrem berühmten Buche aus dem Jahre 1843 als Regel aufstellten, daß die *Größe der Sekretion im verkehrten Verhältnis*



Abb. 17. Ausguß von Nase und Pharynx eines Neugeborenen von oben. (Nach GÖPPERT.)

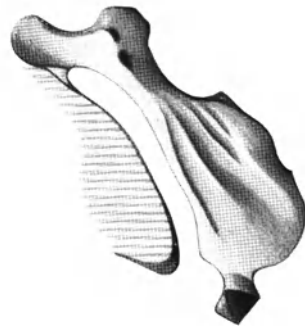


Abb. 18. Nase und Pharynx des Neugeborenen. (Abdruck eines Metallgusses in Gips.) Die Zunge schraffiert. (Nach GÖPPERT.)

zur Ausbreitung der fibrinösen Membranbildung steht. Fernerhin ist aus praktischen Gründen wichtig zu wissen, daß diese massige, die Nasengänge vollkommen obturierende, die Nasenatmung vollkommen aufhebende, Membranbildung verhältnismäßig rasch zustande kommen kann, eben so rasch als der entsprechende Prozeß im Rachen. E. BOSWORTH schreibt im Jahre 1890: „*the development of the croupous membran is very rapid, so that at the end of twenty four to thirty six hours it extend throughout the nasal cavity resulting in complete stenosis.*“ Im oben mitgeteilten Falle entwickelte sich die die rechte Nasenhöhle total ausfüllende Membran *in kaum 36 Stunden.*

Vergleicht man die obigen fünf Photographien mit den von GÖPPERT gefertigten Abdrücken der Nasenhöhle junger Säuglinge und Neugeborener, so fällt vom ersten Blick an die vollkommene Identität in Form und Zeichnung der Ausgüsse und der entfernten Fibrinmasse auf (s. Abb. 17 u. 18). *Man erkennt gut die Abdrücke der Muscheln und Gänge;* in den Fällen mit Membranbildung in beiden Nasengängen (wie erwähnt, entwickelte sich in den oben erwähnten Fällen die Affektion der Nase sekundär im Anschluß an progredierende Rachendiphtherie) sieht man auf der Fibrinmasse genau so gut wie am Ausguß den verbindenden Teil, der sich hinter dem Septum, im Nasenrachenraum bildete. Die hier angeführten anatomischen Abbildungen des Neugeborenen und Säuglingskopfes (s. Abb. 19 u. 20) bezeugen ebenfalls, daß die durch reichliche Fibrinausschwitzung gebildete Membran ganz genaue

Abdrücke der Nasengänge darstellen kann. Die anatomischen Abbildungen sind der Arbeit KOHTS (1878) entnommen.

Als *Komplikation* der Nasendiphtherie kann sich zweifellos die Diphtherie der Bindehaut, *ex contiguitate*, durch den Ductus nasolacrymalis entwickeln, doch kann ich auf Grund meiner Erfahrung entschieden behaupten, daß diese

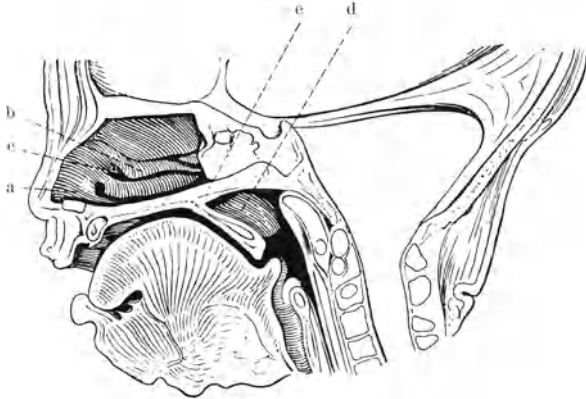


Abb. 19. Neugeborenes Kind. a Untere Muschel. b Mittlere Muschel. c Eingang des mittleren Nasenganges. d Tubenöffnung. e Hinterer Rand der Nasenscheidewand. (Nach KOHTS.)

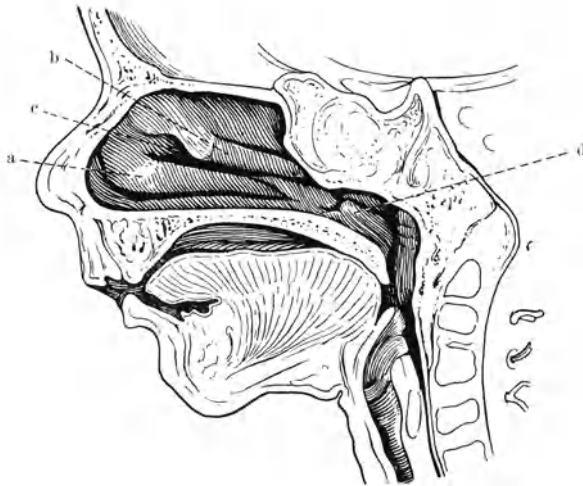


Abb. 20. Medianschnitt eines 4jährigen Mädchens. a Untere Muschel. b Mittlere Muschel. c Eingang des mittleren Nasenganges. d Tube mit Tubenwulst. (Nach KOHTS.)

Komplikation eine ganz seltene ist, wird sie manchmal ausnahmsweise doch beobachtet, so drängt sich mit Recht die Frage auf, ob es sich nicht etwa um eine *Autoinfektion* handeln könnte.

Während die meisten Autoren, wie z. B. auch GÖPPERT, aber auch die Franzosen (siehe die Thèse GLATARDS) das *Mittelohr* im Verlaufe der Nasendiphtherie gefährdet sehen, wird diese Ansicht durch meine Krankenhauserfahrungen nicht bestätigt. Im Diphtherieepavillon des unter meiner Leitung gewesenen Stefanie-Kinderspitals sah ich nur selten Otitiden; schwere Mittelohrentzündungen, die

evtl. Trepanation erforderten, gehörten auf dieser Abteilung —, im Gegensatze zum Scharlachpavillon — zu den größten Seltenheiten. Dort sah ich leider ziemlich oft, im Anschluß an die skarlatinöse Rachennekrose und der Rhinitis necrotico-scarlatinosa schwere, destruierende Mittelohrentzündungen, die sich ex contiguitate entwickelten und nicht nur das Gehör, sondern auch das Leben bedrohten. Was nun die Komplikationen seitens des *Antrum Highmori*, *Sinus frontalis*, *Cellulae ethmoidales* und des *Sinus sphenoidalis* anbelangt, hatte ich bloß selten Gelegenheit solche zu beobachten. Wenn nun einige Autoren die Nebenhöhlenentzündungen als Komplikationen besonders betonen, so dürften ihre Befürchtungen, meiner Meinung nach, wohl eher auf theoretischer Grundlage basiert sein. Bei meinen auf Jahrzehnten zurückreichenden negativen Erfahrungen kann ich schwer GÖPPERTs Äußerung verstehen, der auf viel kleineres Krankenmaterial basierend, den Satz aufstellt: „Die Nebenhöhlen sind in der Mehrzahl der Fälle, die zur Sektion kommen, entzündet“. Diesbezüglich schreiben im Jahre 1928 C. LEINER und F. BASCH folgendes: „Hingegen wurde ein Übergreifen auf die Nasennebenhöhlen nicht beobachtet und ebenso nur ganz ausnahmsweise die Entstehung einer Otitis media“; ihre Erfahrung zeigt also eine vollkommene Übereinstimmung mit der meinigen. PREISICH legt symptomatischen Wert auf die um die Nasenflügel lokalisierten, auf eine oder beide Gesichtshälften sich ausbreitenden Follikulitiden. Dieses Symptom, welches PREISICH im Jahre 1916 beschrieb, hat meiner Überzeugung nach bloß einen beschränkten diagnostischen Wert. PREISICH schreibt selbst, „daß solche Follikulitiden sich infolge jeder subakuten Rhinitis entwickeln könnten“.

Auf die *Diagnostik* der primären Säuglingsdiphtherie zurückgreifend scheint es mir fraglich, ob GÖPPERTs Schule, mit folgender Charakterisierung der Erkrankung, wohl auch das Richtige trifft: „Das einzige unzweideutige Merkmal der Nasendiphtherie, die *conditio sine qua non*, ist die diphtherische Membran“, dementsprechend folgt weiter: „... eine Nasendiphtherie darf nur angenommen werden bei gleichzeitigem Nachweis von nicht abwischbaren diphtherischen Membranen und Diphtheriebacillen auf der Nasenschleimhaut“. Andererseits wirft BALLIN die Frage auf: „... darf man einen, klinisch genommen, einfach katarrhalischen Schnupfen auf Grund des Befundes von Diphtheriebacillen für selbst diphtherischer Natur erklären“? BALLIN selbst beantwortet obige Frage verneinend: „Wir müssen die Bacillen als zufällige Schmarotzer ansehen und ihr Vorkommen gleichstellen mit dem Vorkommen von Diphtheriebacillen auf den Rachenorganen Gesunder.“ Noch viel entschiedener drückt FINKELSTEIN diese Erklärung BALLINS folgendermaßen aus: „... ich rate die Diagnose wesentlich auf den klinischen Befund zu stützen und dem Nachweis der Bacillen nur eine bestätigende Rolle zuzuerkennen. Deren Ergebnis verwirrt hier mehr, als daß es klärt. Ein negativer Befund, bei klinisch begründetem Verdacht, wird die Besorgnisse nicht zerstreuen, ein positiver hat bei klinisch unsicherer Diagnose keine bindende Beweiskraft“. Es folgt fernerhin: „... es geht jedenfalls nicht an, jeden Katarrh, wie einige wollen, als Nasendiphtherie aufzufassen, einfach deswegen, weil bei ihnen Diphtheriebacillen gefunden wurden. Und auch nicht jeder serös-blutige Ausfluß beruht, wie ich entgegen anderer Auffassung (SELIGMANN und SCHLOSS) annehmen möchte, auf Diphtherie, selbst wenn er Bacillen enthält“. FINKELSTEIN unterstützt obige Behauptung mit der Erfahrung, daß die Serumtherapie „in vielen solchen Fällen“ vollkommen versagt.

Zweifellos bedarf es bei der Entscheidung dieser Frage der größten Vorsicht; man darf auch nicht außer acht lassen, daß französische Kliniker mit großer Erfahrung, im Gegensatz zu oben erörterter Ansicht, stets folgende Meinung betonen: „... im Falle jeder verdächtigen Coryza versäume man nicht die bakteriologische Untersuchung, ebenso wie dies bei jeder Diphtherie verdächtigen Angina stets geschieht“ denn, — wie GLATARD in seiner „Thèse“, die wohl die Auffassung der französischen Kliniker wiedergibt. fortfährt: „Es besteht zwischen der in der Nase und im Rachen auftretenden Diphtherie ein absoluter Parallelismus, mit dem Unterschiede, daß die Nasendiphtherie schwerer zu erkennen ist, latent sein kann, eben deswegen erfordert sie auch eine viel größere Umsicht und Aufmerksamkeit.“ RIBADEAU-DUMAS und CHABRUN sind ebenfalls der Ansicht, daß im Falle positiven Bakterienbefundes Serum angewendet werden muß. Die erörterten Auffassungen widersprechen sich, die Gegensätze sind aber wohl nicht unüberbrückbar. Bei Aufstellung der Diagnose muß man sich in erster Reihe durch das klinische Bild leiten lassen, dabei vergesse man aber nicht die an den Säuglingsabteilungen gewonnene Erfahrung, wie sehr man den bakteriologischen Befund eben bei der scheinbar harmlosen Säuglingscoryza zu respektieren hat, denn dessen Nichtbeachtung führt oft in dichter besetzten Säuglingsabteilungen zu unabsehbarem Schaden. Jeder Kliniker muß wohl anerkennen, daß eine scharfe Trennung zwischen der diphtherischen Coryza der Säuglinge und dem Schnupfen der Bacillenträger äußerst schwierig ist. Nach RIBADEAU-DUMAS und CHABRUN ist derjenige Säugling, dessen Serum mehr als $\frac{1}{30}$ Antitoxineinheiten enthält, als Bacillenträger und nicht als Kranker zu betrachten. Mit Recht schreibt FEER, daß „viel Ähnlichkeit mit Nasendiphtherie bieten die Fälle von hartnäckiger Rhinitis bei exsudativen und skrofulösen Kindern mit eitrigem Sekret, dessen erosive Wirkung an den Nasenflügeln und der Oberlippe zu Geschwüren der Schleimhaut und Haut führen kann, die sich mit dünnen Membranen belegen, ähnlich, wie man es oft bei den Erosionen infolge von Nasendiphtherie sieht. Sicherheit bringt hier nur die genaue bakteriologische Untersuchung.“

Bei der Beurteilung der Prognose besteht zwischen älterer und moderner Auffassung ein offensichtlicher Gegensatz; während TROUSSEAU, LEWIS SMITH, A. JAKOBI, KOHTS u. a. die Prognose als recht ernst stellen, wird diese von den Autoren des 20. Jahrhunderts ganz und gar nicht so pessimistisch betrachtet. Dieser Widerspruch zwischen der Auffassung von einst und jetzt beruht wohl darauf, daß die Erfahrungen älterer Forscher zum großen Teil an den zumeist bösartigen Epidemien der Periode vor Einführung des Serums gesammelt wurden. Ihre Angaben beziehen sich zum überwiegenden Teil auf die sekundäre Nasendiphtherie, während die jüngere Generation sich mehr durch das milder verlaufende Krankheitsbild der primären Nasendiphtherie der Säuglinge beeinflussen läßt; außerdem sind die schweren Nasendiphtherien früherer Zeiten jetzt recht selten geworden. Prognostisch wichtig ist die relative Größe der Oberfläche der Nasenschleimhaut, um mit HUTINEL zu sprechen: „Surface considérable, ou les microbes secrètent de la toxin en abondance“. In PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Sammelwerk schreibt SCHICK treffend: „... wir wollen immer eingedenk sein, daß die infizierte Nasenschleimhautfläche groß ist, weil wir dann verstehen, warum die klinische Erfahrung lehrt, daß Mitbeteiligung der Nase in der Regel bedeutet, daß die Krankheit schwerer ist, denn die Giftproduktion

bei der Nasendiphtherie bzw. der Nasenrachenaffektionen ist in gewisser Hinsicht proportional der infizierten Fläche“.

Die Prognose der Nasendiphtherie kleinerer Kinder ist zumeist günstig, es besteht keine auffallendere Tendenz zur Progression, die Symptome der Allgemeinvergiftung treten mehr zurück, die Fibrinausschwitzung ist verhältnismäßig gering. In diesen Fällen ist die Toxinwirkung gering, in Betracht zu ziehen ist aber die Störung der Nasenatmung, die sich bisweilen zur Atmungsinsuffizienz steigernd, manchmal auch ernste Situationen schaffen kann. Bei Säuglingen und beim Kleinkinde kann es in solchen Fällen, wie dies auch KOHRS erwähnt, eben durch angestrebter Mundatmung zur *Aspiratio linguae* kommen; die Zungenwurzel bedeckt die Larynxspalte und verursacht momentanen Atemstillstand. Die Aspiration kommt besonders bei verlängertem Frenulum vor. Bei der Prognose der an die Rachendiphtherie sich anschließenden Nasendiphtherie sei man stets zurückhaltend, man sei eben der alten Erfahrung eingedenk, daß je schwerer der primäre Rachenprozeß, um so ernster wird auch der Verlauf der komplizierenden Nasenaffektion sein; die Fibrinausschwitzung kann in kurzer Zeit erschreckende Massivität erreichen. Besonders dicke Fibrinmembranen trüben die Prognose lediglich nicht nur durch Obturation der Nasengänge, sondern, wie oben auseinandergesetzt, auch durch reichliche Toxinbildung. Unter dem Einfluß der unheilvollen Epidemien früherer Zeiten schreibt TROUSSEAU: „*La diphtérie nasale est la plus alarmante de toutes les localisations de la diphtérie.*“ Nach Ablösung der Fibrinmembran schließen sich manchmal ulceröse Prozesse der Nasengänge an (JOCHMANN), die zu Synechien führend auch die Tubenöffnung verschließen können; auf ähnliche Weise kommen auch partielle Verwachsungen zwischen hinterer Rachenwand und Gaumensegel vor (W. ANTON). Während meiner langen Krankenhauspraxis sah ich einmal einen ähnlichen Fall.

Die Nasendiphtherie, vor allem aber die isolierte Nasendiphtherie der Säuglinge, zeichnet sich durch *protrahiertem Verlauf* aus, bei letzterer muß man oft besondere Geduld aufbringen, um die endgültige Sanation zu erwarten. Aus der Literatur der sekundären Nasendiphtherie sind die Beobachtungen CADET DE GASSICOURTS (1881) und CHAUVAUXS (1901) hervorzuheben, die noch nach einem Monat bzw. 42 Tagen Fibrinfetzen aus den Nasengängen sich entleeren sahen. Leider sieht man oft auch nach vollkommenem Abflauen der Symptome virulente Keime auf der Nasenschleimhaut persistieren, die Keime verlieren eben nur langsam ihre Virulenz. Hier möchte ich SEVESTRE und L. MARTIN zitieren: „*les anfractuosités des fosses nasales constituent en quelque sorte un asile, un lieu de refuge pour les bacilles, qui disparues de partout ailleurs, persistent longtemps de ce point, en conservant toute leur virulence.*“ Diesem Umstand ist vom prophylaktischen Gesichtspunkt aus größte Wichtigkeit zuzumessen.

C. Zur Klinik der Larynxdiphtherie.

Was ist die Ursache des Stridors bei dem Croupkranken, ist derselbe ausschließlich durch die Fibrinmembranbildung in den oberen Luftwegen bedingt, oder aber spielen daneben auch noch andere Momente eine Rolle?

E. GOHRBRANDT und P. KARGER schreiben in ihrem, im Jahre 1928 veröffentlichten Werke, betitelt: *Chirurgische Krankheiten im Kindesalter diesbezüglich*

folgendes: „Jede Stenose des Larynx hat zwei verschiedene Komponenten. Die eine nennen wir die mechanisch-anatomische, die andere die neurogen-spastische. Ist die Atmung durch eine mechanische Verengung des Lumens behindert, so wird das Kind unruhig, durch die Unruhe wird noch mehr die Atmung beansprucht und so ergibt sich ein höchst unerwünschter Circulus vitiosus. Ferner entwickeln sich unter der geschwellenen Schleimhaut Spasmen, die die ohnehin enge Öffnung noch einengen.“

Demgegenüber schreibt C. RAUCHFUSS, von der genannten Auffassung etwas abweichend, im Jahre 1878 in dem großen GERHARDTSchen Sammelwerke folgendes: „Es handelt sich beim Stridor um rein mechanische Verhältnisse, um den Effekt entzündlicher Vorgänge in der Kehlkopfschleimhaut; die fibrinösen Auflagerungen tragen zur Verengung des Glottisspaltès direkt wohl wenig bei, aber sie erleichtern das Haften von Schleim und Eiter auf ihren rissigen unebenen Flächen und fördern die Bildung der die Stenose steigèrenden Inkrustationen. Es ist gar kein Grund vorhanden, für das Zustandekommen der wachsenden Stenose und der Erstickungsanfällè andere Vorgänge als die erwähnten herbeizuziehen, denn es ist einleuchtend, daß der eingeengte Glottisspalt zeitweilig durch vorübergehende Schwellung der Gewebe, durch Einwandern und Anhaften neuer Schleimmassen oder in plötzlicher Weise durch Hineinschleudern kompakter Schleimpröpfè oder von losgelösten Membranen mehr oder weniger vollkommen obstruiert werden kann“. Nach RAUCHFUSS kommt bei der Entstehung der Stenose nebst der fibrinösen Ausschwitzung der hinzutretenden subglottischen Schwellung eine bedeutende Rolle zu. Diese wird von DEHIO, dem Mitarbeiter von RAUCHFUSS im Jahre 1883 folgendermaßen charakterisiert: „Nach der RAUCHFUSSschen Schilderung . . . handelt es sich . . . um eine akut entstehende wulstige Vorwölbung, der nach innen und unten sehenden Stimmbandflächen, welche auf einer entzündlichen Infiltration des submukösen Gewebes beruht und eine mehr oder weniger hochgradige Verengung des unteren Kehlkopfraumes herbeiführt“. Ihre Meinung, (d. h. von RAUCHFUSS und DEHIO) lautet: „Der Hauptanteil an der massigen Wülstung fällt jedenfalls auf die entzündliche ödematöse Infiltration des submukösen Bindegewebes, welches ja gerade an dieser Stelle so locker, verschieblich und reich an interstitiellen Gewebslücken ist, wie an keiner anderen Partie des Kehlkopfes.“ Und auf Grund seiner laryngoskopischen Untersuchungen sagt DEHIO aus: „Fast immer kann man deutlich konstatieren, daß die engste Stelle des trichterförmig sich verengenden Passes, durch den das Kind nur noch mühselig atmet, nicht etwa in der Höhe des Glottis sitzt, sondern tiefer, da wo tags zuvor die roten subchordalen Wüste vorsprangen“. DEHIO führt uns die verschiedenen Phasen der Stenoseentwicklung auf Grund seiner laryngoskopischen Untersuchungen in folgender Weise vor: „So lange der Husten den Charakter eines einfachen laryngealen Reizhustens bewahrt, ist am Kehlkopf außer einer leichten, mehr oder weniger ausgebreiteten Hyperämie nichts zu bemerken. Mit der Weiterentwicklung des Prozesses nehmen Rötung und Schwellung der erkrankten Schleimhäute zu und namentlich jene Partien, welche der Sitz der ersten fibrinösen Ausschwitzungen werden sollen, werden nun grellrot und prall infiltriert. Es sind das in den meisten Fällen die innere untere Fläche und der Rand der Stimmbänder, sowie der freie Rand der Taschenbänder; jetzt treten deutliche hypoglottische Wülste hervor (s. Abb. 21) und mit ihrem Erscheinen wird der Husten bellend und die Atmung stridorös. Schon am nächsten Morgen sieht man auf den subchordalen

Wülsten kleine subchordale Auflagerungen, ebensolche wohl auch auf den Taschenbändern; der Stridor ist stärker, der Husten häufiger und laut bellend geworden. Mit raschen Schritten breitet sich nun die Schwellung der Schleimhaut und die fibrinöse Exsudation intensiv und extensiv aus; schon nach weiteren 24 Stunden kann das Lumen des Kehlkopfes in einen engen Spalt verwandelt sein, dessen Wände durch dicke fibrinöse Schwarten gebildet werden, welche das ganze Kehlkopfinnere auskleiden, die Stimmbänder, MORGAGNischen Taschen und Taschenbänder in einer Schicht überbrücken und die Konturen der einzelnen Kehlkopftheile nur noch undeutlich erkennen lassen.“ Die französischen Fachleute, so auch MARFAN, wollen beim Zustandekommen der Stenose auch dem „*Spasme inferieur*“, worunter ein Krampf der die Stimmritze verengernden Muskeln zu verstehen ist und der im Gegensatz zu dem „*Spasme superieur ou vestibulaire*“ keine komplette Okklusion verursacht, eine gewisse Rolle zuschreiben. Den

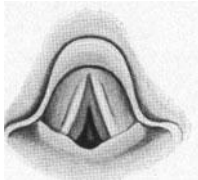


Abb. 21. Das laryngoskopische Bild der subglottischen Schwellung. (Nach DEHIO.)

Beweis dafür, daß dies sich tatsächlich so verhält, sieht MARFAN in dem Umstande, daß bei Kranken mit hochgradiger Stenose nicht selten ein beinahe vollständiges Schwinden der Dyspnoe während der Narkose zu beobachten ist und andererseits er bei den Obduktionen konstatieren konnte, daß die an und für sich geringgradige fibrinöse Ausschüttung die hochgradige Stenose und Atmungsinsuffizienz nicht zu erklären vermochte. Wir bemerken, daß auch BARTHEZ und RILLIET das Hauptmoment der Stenoseentstehung in dem Krampf erblickten.

Ebenso wie RAUCHFUSS, schreibe ich meinerseits der subglottischen Schwellung eine große Bedeutung zu, und wie ich dies in meiner Monographie über die Intubation im Jahre 1908 auseinandersetzte, erachte ich diese meine Auffassung durch meine Erfahrungen auf dem Gebiete der Intubation für gerechtfertigt, namentlich durch jene Fälle, wo der Tubus nur eine ganz kurze Zeit gelegen ist (die Kranken expektorierten sehr früh den Tubus) und diese kurze Intubation schon genügte, um die schwerste Stenose endgültig zu beseitigen.

Solche Beobachtungen stellen die folgende Fälle dar:

Alex. Sz., 10 Jahre alt. Aufnahme am 9. 10. 1891. Ist seit dem 1. 10. krank, mit Erscheinungen einer mildereren Rachendiphtherie. Am 9. 10. wird er im Anschluß an einen schweren Erstickungsanfall auf seiner Wohnung in der der Hauptstadt naheliegenden Ortschaft von uns intubiert. Im Rachen, an der linken Tonsille, war zu jener Zeit nur ein inselartiger Belag von geringer Ausdehnung zu konstatieren. Unmittelbar nach der Intubation entleert der Kranke reichlich eitriges Sekret, in welchem Croupmembranstücke zu finden sind. Die Atmung wird gänzlich frei. Kaum einige Minuten später expektoriert der Kranke den Tubus. Reintubation wird, da die Atmung ziemlich frei ist, nicht ausgeführt, sondern wir lassen den Kranken zwecks weiterer Beobachtung ins Spital transportieren. Am 10. 10. atmet der Kranke ganz ruhig, ist aphonisch. Am 14. 10. ist der Rachen rein; Stimme noch etwas heiser. Am 15. 10. wird er geheilt nach Hause entlassen. (Separation wird von den Eltern zu Hause noch weiter durchgeführt.) Dauer der Tubuslage: kaum *eine viertel Stunde*.

Rosa Vr., 6 Jahre alt, Aufnahme am 26. 8. 1892; leidet seit dem 19. an Rachendiphtherie, seit drei Tagen Heiserkeit und Dyspnoe. Kleine Plaque an der linken Tonsille. Stenose mäßig. Am 29. nimmt die Stenose beträchtlich zu. Intubation, entsprechender Tubus wird sofort ausgehustet, demzufolge wird sofort der nächstgrößte Tubus eingeführt. Nach einer halben Stunde hustet die Kranke den Tubus wieder aus. Nachher ist die Stenose mäßiger und so kommt es zu keiner Reintubation. Am 30. ist der Husten locker, die Stenose minimal. Am 4. 9. ist die Atmung frei, Stimme noch etwas heiser. Am 9. 9. Heilung. Dauer der Tubuslage: *eine halbe Stunde*.

Stephan H., 2 Jahre alt. Aufnahme am 25. 4. 1893; seit dem 22. krank, heiser, atmet schwer. Bei der Aufnahme ist der Rachen frei, Stenose sehr hochgradig, so daß wir sofort intubieren müssen. Nach der Expektion eines reichlichen eitrigen Sekretes wird die Atmung gänzlich frei. Nach einer Stunde wird der Tubus ausgehustet. Reintubation nicht notwendig. Minimale Stenose noch tagelang. Am 14. 5. geheilt entlassen. Dauer der Tubuslage: *eine Stunde*.

O. S., 14 Jahre alt, Aufnahme am 14. 1. 1895; 5tägiger Prozeß. Gut entwickeltes Mädchen. Im Rachen inselartige Auflagerung, Atmung stenotisch. Temperatur 38,1. In den Abendstunden wird die Stenose stärker, die Kranke wird cyanotisch. Um 7 Uhr abends Intubation. Nach einer halben Stunde wird der Tubus ausgehustet; gleichzeitig werden auch mehrere Pseudomembranetzen entleert. Die Atmung wird frei. Am 15. ist das Rachenbild besser, die Nacht wird ruhig verbracht. Vormittags um 10 Uhr wird die Atmung wieder so erschwert, daß eine zweite Intubation nicht zu umgehen ist. Um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr wird der Tubus ausgehustet. Im Urin viel Eiweiß. Am 16. ist der Rachen frei, Atmung etwas erschwert. Albuminurie hat nachgelassen. Am 19. ist die Atmung noch immer etwas laut. Am 20. ist der Urin eiweißfrei, die Atmung frei. Am 28. geringgradige Rachenparese. Dauer der Intubation: *eine Stunde*.

Koloman R., 5 Jahre alt. Aufnahme am 26. 10. 1891. Erkrankung am 19. 10. an Rachendiphtherie, Dyspnoe aber nur seit einem Tage. Rachen bei der Aufnahme frei, Stenose hochgradig. Um 6 Uhr abends Intubation. Nach der Intubation wird die Atmung gänzlich frei. Um 7 Uhr abends hustet er den Tubus aus. Die Nacht wird ohne Tubus verbracht. Am anderen Tage mäßige Stenose. Am 30. 10. ist er beständig ohne Tubus, atmet ruhig. Stimme heiser. Am 8. 11. Stimme etwas verschleiert, sonst geheilt. Dauer der Intubation: *eine Stunde*.

Charlotte K., 3 Jahre alt. Aufnahme am 27. 6. 1892. Soll seit zwei Tagen Halsweh haben. Ausgedehnte Rachendiphtherie, Stenose mittleren Grades. Stenose nimmt am Nachmittag zu, so daß wir um $\frac{1}{2}$ 6 Uhr abends intubieren. Expektoriert reichlich eitriges Sekret, und bald darauf auch den Tubus. Sofortige Reintubation und jetzt wird die Atmung gänzlich frei. Nach zwei Stunden wird der Tubus wieder expektoriert. Nachher ist die Atmung ziemlich frei, so daß wir nicht reintubieren. Am 3. 7. ist der Rachen rein, Atmung gänzlich frei. Am 10. 7. geheilt. Dauer der Intubation: *zwei Stunden*.

In all diesen Fällen konnte die fibrinöse Exsudation im Kehlkopf zweifellos nur ganz leicht und umschrieben gewesen sein und die bedrohlichen stenotischen Erscheinungen dürften hauptsächlich durch subglottische Anschwellung (RAUCHFUSS) hervorgerufen worden sein, welche auch schon durch eine überaus kurzfristige Tubenlage sicherlich im Wege des durch die Tube ausgeübten Druckes ausgeglichen werden konnte.

Wir müssen bemerken, daß RUAULT beim Zustandekommen der Stenose auch einen tracheo-bronchialen Spasmus annimmt, diesen hält aber MARFAN auf Grund der allgemeinen Erfahrung, daß sowohl bei der Tracheotomie wie auch bei der Intubation nach der erfolgreichen Einführung der Kanüle bzw. des Tubus, die Stenose sozusagen momentan beseitigt wird, für ausgeschlossen. Dieser Umstand weist direkt darauf hin, daß der Hauptgrund der Stenose im Kehlkopf gelegen ist, wie LEREBoullet schreibt: „*demonstre son origine presque exclusivement laryngée*“.

Die Erklärung der am Ende der zweiten Periode des Croups auftretenden *asphyktischen Anfälle* ist schon einfacher, und obgleich RAUCHFUSS, wie wir dies oben sahen, die Rolle des nervösen Faktors auch hier beinahe gänzlich in Abrede stellt, so halte ich hier trotzdem *den Krampf der Kehlkopfmuskeln*, und zwar den sog. „*Spasme vestibulaire*“ für wahrscheinlich. Wenngleich in dieser fraglichen zweiten Periode das Freiwerden der Pseudomembran und ihre Einkeilung in die Kehlkopfspalte, weiterhin die Aspiration der flottierenden

Membranen nicht selten zu einem vollständigen Verschuß der Stimmritze bzw. zu momentaner Erstickung führt, so wird doch in der überwiegenden Zahl der Fälle, meiner Ansicht nach bei den hochgradig stenotisch atmenden Kindern der asphyktische Anfall durch „*Spasmus superior*“ ausgelöst, welcher im Muskelring des Vestibulum laryngis zustande kommt. Daß dieser vestibuläre Spasmus hier wirklich eine Rolle spielt, wissen wir wieder aus der Praxis der Intubation; nicht selten können wir die Erfahrung machen, wie hochgradig manchmal durch diesen Krampf, gewöhnlich zum Glück nur für Sekunden, das Einführen des Tubus in den Kehlkopf erschwert werden kann.

Zweifellos hängt die Gestaltung des klinischen Bildes der Stenose *nicht ausschließlich vom Grade der Verengung* ab, die *durch die Pseudomembran* bzw. durch die *entzündliche Schwellung* der Schleimhäute im Lumen der Luftwege zustande kommt, sondern es kommen auch gewisse individuell bedingte *neurogene*, bzw. *psychische* Faktoren zur Geltung. Somit scheint die Annahme berechtigt, daß bei Verengungen gleichen Grades die objektiven und subjektiven Symptome bei dem einen Falle weniger ausgesprochen sind wie bei einem anderen, daß das eine Kind, *ceteris paribus*, die Stenose längere Zeit hindurch und leichter zu kompensieren imstande ist wie das andere. Sehr richtig ist jene Beobachtung SELMA MEYERS, daß von Knaben im allgemeinen die Stenose schlechter vertragen wird, auch ist es zu glauben, daß die durch die erschwerte Atmung ausgelöste Furcht zum Ausgangspunkte eines Circulus vitiosus wird, welcher die Dyspnoe steigert und Spasmen auslösen kann, die eine momentane Lebensgefahr bedeuten können. Unleugbar ist es auch, daß in der Genese der Extubationschwierigkeiten, des erschwerten Decanulement, die Störungen der Innervation keine unbedeutende Rolle spielen, und daß bei deren Zustandekommen neben dem Angstgefühl des Kindes auch den Manipulationen während der Operation, der Lage des Tubus, der Kanüle, auch dort, wo keine Spur eines Decubitus vorhanden ist, eine Bedeutung zukommt. Scheinbar werden die Nervenendapparate durch das Trauma in dem Sinne alteriert, daß auch in jenen Fällen, wo die schnelle Besserung des spezifischen Prozesses eine baldige Entfernung des Tubus, der Kanüle zuließe, die Innervation des Kehlkopfes nicht sobald den Anforderungen des normalen Mechanismus entsprechen kann.

DEHIO ist geneigt, auch den bellenden Husten bei Laryngitis subglottica und Croup auf das Konto der subchordalen Durchtränkung zu setzen, denn er schreibt: „*Diesen bellenden Husten habe ich in allen Fällen gefunden, wo ich durch das Laryngoskop die Anwesenheit von subchordalen Schwellungen nachweisen konnte, auch da, wo keinerlei sonstige Veränderungen des Kehlkopfes oder einzelner Teile desselben vorhanden waren.*“ Diese Feststellung DEHIOS ist auch aus differentialdiagnostischem Standpunkte sehr wichtig, denn sie gibt die Erklärung jener alther bekannten, aus differentialdiagnostischem Standpunkte sehr wichtigen Tatsache, daß bei Laryngitis subglottica, also bei dem typischen Pseudocroup trotz des bellenden Hustens, die Stimme beim Weinen stark und beinahe rein ist, während bei Croup laryngis, wo neben der subglottischen Schwellung auch der Kehlkopf im engeren Sinne des Wortes angegriffen ist, die Aphonie sich baldigst einstellt. Jene Fälle, wo auch bei Croup die Stimme beim Weinen rein ist (solche Fälle hat VARIOT beschrieben), sind als Ausnahmen zu betrachten.

Das Zustandekommen des bellenden Hustens wird nach dem Gesagten von DEHIO folgendermaßen erklärt: „Die subchordalen Wülste spielen bei der Erzeugung des bellenden Tones die Rolle der tongebenden membranösen Zungen, die übrigen Teile des Kehlkopfes, namentlich die aryepiglottischen Falten und die Gieskannenknorpel bleiben dabei vollständig ruhig.“ Und als Folgerung fügt er hinzu: „Ich glaube daher nicht zu weit zu gehen, wenn ich das bellende Timbre des Hustens für ein pathognomisches Symptom der subchordalen Schwellungen halte.“

Wir müssen bemerken und hervorheben, daß bei der an die Grippe sich anschließenden Laryngitis phlegmonoso-ulcerosa die Heiserkeit auch nicht zu den Seltenheiten gehört, sie kann sich bis zur Aphonie steigern, und kommt es zur Stenose, so ist ihre Differenzierung der Croupstenose gegenüber, ohne bakteriologische Untersuchung kaum möglich.

Die Frage der *Differentialdiagnostik zwischen echtem diphtherischem Croup und dem Influenzacroup* ist übrigens im letzten Jahrzehnt sehr aktuell geworden. Seit 1918 kommen sowohl zur Zeit von epidemischen Häufungen der Influenza, wie in epidemiefreien Jahren ziemlich oft Grippestenosen vor, die meistens nicht so wie die einfachen katarrhalischen Laryngitiden bei den Kindern plötzlich auftretende Pseudocroupanfalle hervorrufen, sondern sich oft verhältnismäßig langsam, gradatim entwickeln. Nachdem im Laufe der letzten Jahre der Prozentsatz der mit manifesten Rachensymptomen einhergehenden Croupfälle im Verhältnis zum genuinen, primären Kehlkopfcroup erheblich abgenommen hat, andererseits aber auch bei der Grippe an den Rachengebilden eingestreute, graugelbe, isolierte Flecken, kleine Schleimhautnekrosen zur Beobachtung gelangten (ZSCHOKKE und SIEGMUND), die diphtherische Belege vortäuschen können, sind die diagnostischen Schwierigkeiten oft recht erhebliche. POSPISCHILL sagt nicht mit Unrecht, daß es Fälle gibt, bei denen wir selbst nach Heilung des Kranken nicht mit Sicherheit entscheiden können, ob wir einem echtem Croup gegenüberstanden oder nicht. Die von ZSCHOKKE und SIEGMUND angeführten Merkmale, Herkunft aus Influenzaumgebung, plötzlicher Beginn mit schweren Allgemeinsymptomen, Wechseln von Zeiten mit wenig beeinträchtigter Atmung mit Anfällen hochgradiger Atemnot, hohler, brüllender oder bellender Husten, lange erhaltene Fähigkeit zu lautem Schreien, flammende Rötung des Hypopharynx, Fehlen der stärkeren Anschwellung der submandibulären Drüsen sind keineswegs für alle Fälle zutreffend. Nach ARNOLD bzw. STETTNER soll Einträufeln von Adrenalinlösung oder Einatmen von vernebeltem Adrenalin auch diagnostisch wertvoll sein, da es nur bei Grippestenosen von guter Wirkung ist. Von vielen Autoren (SZONTAGH, COHEN usw.) wird für diese Fälle die *Laryngoskopie* empfohlen. Hierzu sei daran erinnert, daß nach den klinischen und autoptischen Befunden von SIMMONDS, JAFFÉ, BUDAY, Z. v. BÓKAY, J. MEYER u. a. ganz an echten, deszendierenden Croup erinnernde Auflagerungen auch bei Influenza vorhanden sein können, es beweist daher die Anwesenheit von Pseudomembranen nicht mit absoluter Sicherheit den echt diphtherischen Charakter der Stenose, so daß man bei Croup die Laryngoskopie ganz gut entbehren kann. Absolut sichere Unterscheidungsmerkmale zwischen echtem Croup und Pseudocroup gibt es auch bei *Masern* nicht (DETERING). Schließlich sei noch zur Diagnostik erwähnt, daß auch bei Erwachsenen ein genuiner Croup vorkommen kann (DUPUY). Es ist auch mir

ein Fall bekannt, wo bei einer 70jährigen Kinderfrau die in wenigen Tagen sich entwickelnde Stenose bei der Sektion sich wieder jeden Erwartens als deszendierender Croup entpuppt hatte.

Die französischen Kinderärzte (MARFAN, LEREBoullet) machen in bezug auf seinen diagnostischen Wert einen gewaltigen Unterschied zwischen dem sog. „*Tirage superieur ou sus-sternal et sus-claviculaire*“ und „*Tirage inferieur épigastrique et sous-costal*“ und sind der Meinung, daß während der *Tirage inferieur* nicht unbedingt auf eine Stenose der oberen Luftwege hinweist, der *Tirage superieur* ohne Ausnahme ein untrügliches Zeichen der Larynx- bzw. Trachealstenose ist. So schreibt LEREBoullet: „*pour le diagnostic d'une sténose laryngée n'attacherons-nous d'importance qu'au tirage superieur*“. FILATOW beschreibt in seiner trefflichen Semiotik (deutsche Ausgabe 1892) die bei der Stenose der oberen Luftwege am Thorax sichtbaren Aspirationserscheinungen folgendermaßen: „*Dank dem erschwerten Luftzutritt zu den Lungen können die letzteren der Erweiterung des Thorax bei der Inspiration nicht folgen; es bildet sich infolgedessen eine Art von Luftleere, welche Aspiration hervorruft, d. h. ein Einziehen der Supraclavicular- und Jugulargruben, der Intercostalräume und besonders des Scrobiculus cordis und überhaupt der unteren Peripherie des Thorax, entsprechend der Insertion des Diaphragma (da das letztere ebenfalls aspiriert wird und sich daher während der Expiration nicht herabsenken kann, so zieht es bei seiner Kontraktion die untere Peripherie des Thorax nach innen)*.“ Im Gegensatz zu den Franzosen mißt also FILATOW den skrobikulären Einziehungen bei der Stenose der oberen Luftwege eine große semiotische Bedeutung zu, spricht aber bei der Dyspnoe bei Bronchialstenose nur von „*Aspirationserscheinungen an den Brusträndern*“ und betont nicht stärker die skrobikuläre Einziehung. Desgleichen spricht sich E. FEER in seiner bekannten Diagnostik aus: „*dabei besteht eine inspiratorische Einziehung des Jugulums, ebenso eine verstärkte Bewegung des Kehlkopfes, sodann Einziehung des Epigastriums und der Zwerchfelllinie*“. Meiner Ansicht nach ist bei Croup die skrobikuläre Einziehung schon in allem Anfang sichtbar, zu einer Zeit, wo andere Aspirationserscheinungen am Thorax noch nicht beobachtet werden können. Mit der Weiterentwicklung der Stenose wird diese Einziehung immer auffallender, bis in der zweiten Hälfte der Stenose neben ihr die jugularen und supraclavikulären Einziehungen mehr und mehr in Erscheinung treten. Einen besonders intensiven Grad erreichen sie und auch die skrobikuläre Einziehung zur Zeit, als mit der Verstärkung der Dyspnoe auch die Exkursion des Larynx in Erscheinung tritt. Auf Grund meiner Erfahrungen behaupte ich, daß das sozusagen erste Zeichen der Dyspnoe die Aspiration der *Magengrube* ist und nur mit der *Verstärkung* der Stenose treten neben ihr die *jugularen und supraclavikulären Einziehungen mehr und mehr in Erscheinung*.

Inwieweit das von BAYEUX (1897) am Moskauer internationalen Kongreß geschilderte „*Signe du sterno-mastoidien*“ beim Croup zur Feststellung des Zeitpunktes für den operativen Eingriff zu verwerten ist, ist literarisch auch heute noch nicht geklärt; meine eigenen Erfahrungen scheinen diesbezüglich BAYEUXs, Anschauungen recht zu geben. Während MARFAN dem BAYEUXschen Symptom einen gewissen Wert beimißt, äußert sich TRUMPP in dieser Hinsicht wie folgt: „*Das von BAYEUX so betonte Signe sterno-mastoidien*“ ... kann den Anspruch auf ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel nicht erheben, da es nur eine

Teilerscheinung in der Aktion der gesamten Atmungshilfsmuskulatur darstellt“. Die genaue Beschreibung des „*Signe sterno-mastoidien*“ finden wir ausführlich in der im Jahre 1899 erschienenen Arbeit von BAYEUX; im Auszuge stellt sich dasselbe folgendermaßen dar:

Nach der Erfahrung von BAYEUX gibt die unter allen Atmungshilfsmuskeln zuletzt in Aktion tretende Sternomastoidealkontraktur eine sichere Indikation für den Moment des operativen Eingriffs ab. BAYEUX nennt die Erscheinung „*Sterno-mastoideal*“-Zeichen und versteht darunter die aktive, mit den rhythmischen Atmungsbewegungen synchrone Kontraktur des Muskels, die eine Zeitlang zu beobachten ist und während der Expiration schwindet. Eine wichtige Eigenschaft des fraglichen Symptomes ist in der mit den Atmungsbewegungen gleichzeitigen Erscheinung gegeben, weil ständige Kontrakturen auch durch sonstige nebensächliche Gründe (wie Seitenlage des Kopfes usw.) bedingt sein können.



Abb. 22.



Abb. 23.

Abb. 22 und 23. Das BAYEUX'sche „Sterno-mastoideal“-Zeichen.

Wenn diese rhythmischen Zusammenziehungen rasch aufeinanderfolgen und an Intensivität immer mehr gewinnen, so kann es nach BAYEUX als sicher gelten, daß der Zeitpunkt des operativen Einschreitens nicht ohne Gefahr weiter verschoben werden darf.

BAYEUX's Symptom erkennt man am bequemsten in der Weise, daß man am Halse des in Rückenlage befindlichen und den Kopf nicht spannenden Kindes den Daumen der einen Hand hinter die beiden Köpfe des einen, den Zeigefinger hinter die des anderen Sternokleidomastoideus legt und mit beiden Fingern medianwärts und ein wenig abwärts einen mäßigen Druck auf die Muskulatur ausübt; besteht das Zeichen, so spannen sich die beiden Muskeln während der Inspiration strangartig unter den tastenden Fingern und entfernen dieselben voneinander; während der Expiration erschlaffen die Muskeln und die einen mäßigen Druck ausübenden Finger nähern sich fühlbar und sichtlich aneinander (Abb. 22 u. 23).

Die beschriebene Art der Untersuchung begegnet bei schwer stenotischen und erregbaren Kindern Schwierigkeiten und erfordert entsprechende Sanftheit und Leichtigkeit der Ausführung. Bei Seitenlage des Kranken hat man sich mit der Untersuchung des freiliegenden Muskels zu begnügen, und bei der

Ausführung kommt der eine Finger in die Fossa jugularis, der andere zwischen die beiden Köpfe des Sternokleidomastoideus der entsprechenden Seite; bei mäßiger Supinationsstellung des Unterarmes wird das Bestreben des sich anspannenden Muskels, die beiden tastenden Finger voneinander zu entfernen, deutlich fühlbar (Abb. 24 und 25). Bei sehr unruhigen Kindern muß man sich zur Untersuchung mit einem Finger begnügen; indem wir die Kuppe des Zeigefingers auf das sternale Ende des Muskels bringen, wird dessen rhythmische Anspannung und Erschlaffung gut zu fühlen sein.

Die beschriebene Methode kann auch zur Untersuchung des Trapezius und Scalenus herangezogen werden, die Kontraktur gibt jedoch keine Indikation zur Operation.

BAYEUX versuchte das Symptom bei Tieren (Hund, Hase, Pferd) hervorzurufen, doch ohne Erfolg. Eine wissenschaftliche Erklärung des hochbedeutenden Symptoms konnte er gleichfalls nicht geben.



Abb. 24.



Abb. 25.

Abb. 24 und 25. Das BAYEUXsche „Sterno-mastoideal“-Zeichen.

Die Resultate seiner Beobachtungen faßt BAYEUX in folgenden Punkten zusammen:

1. Bei schweren Larynxstenosen (Croup) ziehen sich die Sternomastoidei aktiv zusammen.
2. Bei Erscheinung dieses Symptoms hat man operativ einzugreifen, weil man sonst durch weiteres Zögern Gefahr läuft, den geeigneten Moment zu versäumen.
3. Dieses Symptom tritt im Vereine mit den anderen klassischen Erscheinungen des zweiten Croupstadiums auf und geht den letzten Erscheinungen der Stenose unmittelbar voran.
4. Es verdient erhöhte Beachtung in der Privatpraxis, wo der Zeitpunkt des Eingriffs nicht bis zum letzten Moment hinausgeschoben werden kann: während
5. man in der Spitalpraxis infolge der lokalen Verhältnisse mit dem Zuwarten bis an die äußerste Grenze aushalten kann.

In der Symptomatologie der Laryngitis crouposa, namentlich in der zweiten Periode derselben, gibt es zwei Symptome, die wir hier besonders erwähnen

wollen, das eine ist der *Pulsus paradoxus*, das andere die *Olygopnoe*. Den Pulsus paradoxus können wir in der zweiten Hälfte des Stadium stenoticum beobachten, meistens dann, wenn die Stenose schon hochgradig ist, die Einziehungen der Thoraxwand sowohl im Scrobiculum, wie im Jugulum maximal geworden sind, und die inspiratorischen Hilfsmuskeln in Aktion getreten sind. Wie bekannt, — und dies werden wir noch später bei der Besprechung der operativen Therapie ausführlich auseinandersetzen, — ist dies der Zeitpunkt, in welchem der operative Eingriff einsetzen muß. In einem früheren Stadium treffen wir kaum

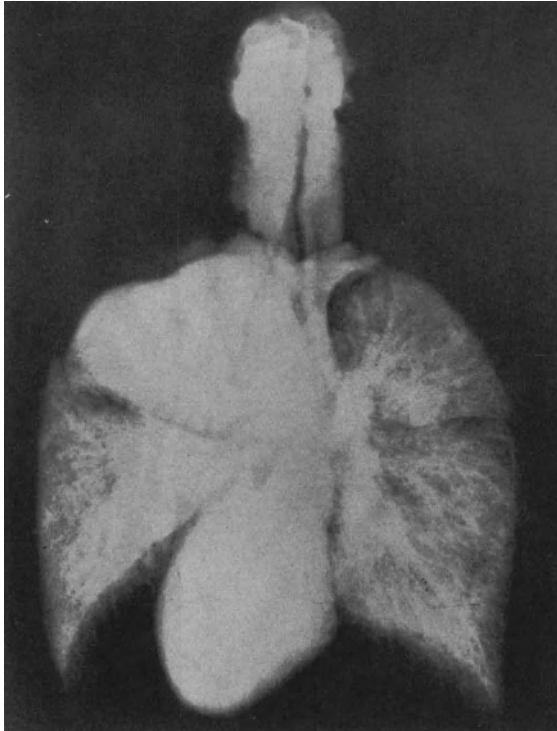


Abb. 26. Ausgebreitete Lungenatelektase bei Kehlkopferoup. (Nach NELFORD.)

einen Pulsus paradoxus, und im Stadium asphycticum, wo der Puls sukzessive immer beschleunigter wird, und sich sehr bald eine sehr hochgradige Tachykardie entwickelt, ist am leeren, leicht unterdrückbaren Puls die Paradoxie schon kaum zu konstatieren.

Die *Olygopnoe* ist im zweiten Stadium immer ausgesprochen vorhanden, und zwar in der zweiten Hälfte desselben, also auch noch dann, wenn der Kranke mit der beginnenden Erstickung schon zu kämpfen scheint, aber die Krankheit noch nicht bis zum Stadium asphycticum vorgeschritten ist. Wir wissen, daß dieser Umstand schon von BRETONNEAU im Jahre 1826 betont und nach ihm von C. GERHARDT (1854, 1856) und von C. RAUCHFUSS unter den Symptomen des stenotischen Stadiums des Croups hervorgehoben wurde. GERHARDT sah Fälle, wo das Verhältnis zwischen Atmungszahl und Pulszahl bis 1 : 5, 1 : 7

sank und BRETONNEAU beschrieb sogar in einem Falle einen Quotienten 1 : 8. Wichtig ist die wiederholte Betonung dieses Umstandes; ihre Feststellung hat diagnostische und prognostische Bedeutung, denn in dem Maße, wie der fibrinöse Prozeß von dem Larynx und der Trachea auf die Bronchien übergreift und sich infolge der Deszension der tracheobronchiale Croup entwickelt, schlägt die Olygopnoe sukzessive in Tachypnoe um. Diese Tachypnoe erreicht im Stadium asphycticum einen maximalen Grad, so daß der Quotient Atmung zu



Abb. 27.



Abb. 28.

Puls sich bis zu $1 : 1\frac{1}{2} : 2$ erheben kann. Daß dies nicht nur in dem Falle eintritt, wenn sich dem Croup laryngis eine Bronchitis fibrinosa zugesellt, sondern auch, wenn der larynge-tracheale Croup durch eine ausgebreitete purulente Bronchitis und durch eine aus derselben sich entwickelnde disseminierte lobuläre oder pseudolobäre Bronchopneumonie kompliziert wird, benötigt hier keiner weiteren Besprechung.

Die klinischen Erscheinungen des *tracheo-bronchialen Croups* entsprechen den Symptomen des Croup laryngis in der *dritten* Periode. Die Kompensation der Stenose wird fortschreitend immer ungenügender, und dementsprechend treten die Erscheinungen der Karbonämie immer mehr und mehr in den Vordergrund. Scheinbar ist zwar die Dyspnoe geringer, und wir wissen gut, daß

die Eltern in diesem Umstande ein Zeichen der Besserung sehen, die Atmung ist aber oberflächlich und beschleunigt und es entwickelt sich sehr bald, wie wir es oben schon beschrieben haben, eine intensive Tachypnoe. Die skrobikulären, jugulären usw. Einziehungen werden allmählich immer weniger auffallend, aber an der unteren Partie der Thoraxwand, in der der Diaphragma-Insertion entsprechenden Linie, wird die sog. *peri-pneumonische Furche* immer ausgesprochener. Das Gesicht ist auffallend blaß, die Lippen sind cyanotisch,



Abb. 29.



Abb. 30.

Abb. 27–30. Expektorierte Membranen. (Natürliche Größe.) Aus der Membranen-Sammlung des Stefanie-Kinderspitals in Budapest.

kalter Schweiß bedeckt die Stirne, die Glieder sind kalt, die Nase ist zugespitzt. Mit zurückgebeugtem Haupte, halb bewußtlos, wie im Rausch, unempfindlich, (*Anaesthesia asphyctica*) liegt das Kind im Bette. Gelegentlich stellen sich zwar noch Erstickungsanfälle ein und der Tod kann im Verlaufe eines solchen Anfalles erfolgen, doch kommt es meistens bei der weiterschreitenden CO_2 Anhäufung zur vollkommenen Bewußtlosigkeit und der Kranke vercheidet ohne auffallenden Todeskampf. Daß bei Bronchitis fibrinosa die Atmungsgeräusche immer mehr und mehr undeutlicher werden, ist selbstverständlich. Eine Abbildung WELFORDS zeigt uns, welche hohe Grade in solchen Fällen die sich entwickelnde Lungenatelektase erreichen kann (s. Abb. 26).

Es ist zweifellos, daß die genannten Symptome auch durch eine, den Croup laryngis komplizierende purulente Bronchitis und Bronchiolitis und

durch die aus denselben sich entwickelnde lobuläre und pseudolobäre Bronchopneumonie hervorgebracht werden können, daß eine symptomatische Differenzierung zwischen den genannten Komplikationen und der Bronchitis fibrinosa gänzlich unmöglich ist, und daß die Anwesenheit der Bronchitis fibrinosa in vivo nur durch die Expektoration der den charakteristischen Abguß der Bronchialverzweigungen aufweisenden Pseudomembranen unzweifelhaft bewiesen werden kann.



Abb. 31. Expektorierte Membran.

Fälle von *tracheobronchialen Croup* sah ich bis zum Jahre 1895 sehr oft, die in den vorstehenden Abbildungen (Abb. 27, 28 u. 29) sichtbaren Pseudomembranen, welche der Sammlung des Spitals entnommen und von den Kranken expektoriert wurden, stammen aus der genannten Periode; die Fälle verliefen vor meinen Augen, und endeten leider, trotz der massenhaften Expektorationen, letal. Diese meine Fälle, die alle aus einer der Serum-Ära mit Jahren vorangehenden Periode stammen, demonstrieren wirklich klassisch an Hand der expektorierten Pseudomembranen das abschreckende Bild der aus dem deszendierenden Croup sich entwickelnden Bronchitis und Bronchiolitis fibrinosa. Solche Fälle hatte ich zu jener Zeit in Fülle, was durch meine Croupstatistik zur Genüge bewiesen wird, namentlich einerseits durch die große Zahl der operationsbedürftigen Fälle, andererseits durch die relativ hohe, etwa 70%ige Mortalität der Operierten. Mit der Einführung der Serumtherapie besserten sich diesbezüglich die Verhältnisse bedeutend, und während einerseits die Zahl der operativen Fälle allmählich abnahm, erhob sich die Prozentzahl der erfolgreichen Eingriffe von 30 auf über 70%. Dies kann schon an und für sich als ein unzweifelhafter Beweis dessen gelten, daß in meinem Croupmaterial die Deszension in die Bronchien in jener Zeit, die schon zu der Serum-Periode gehört, bereits weniger häufig eintrat. Daß eine solche Deszension trotzdem nicht zu den Seltenheiten gehörte, beweisen die in den Abbildungen 30, 31, 32 u. 33 sichtbaren Pseudomembranen; die vier Fälle, die diese Membranen lieferten, wurden, und das kann ich mit der Freude des Fachmannes berichten, ohne Ausnahme, mit Hilfe der Intubation und Serumtherapie, trotz ihres außerordentlich schweren Zustandes, geheilt. Beweisen doch die in nebenstehender Abbildung veranschaulichten Pseudomembranmassen zur Genüge, daß die Tracheobronchitis fibrinosa in diesen Fällen eine außerordentlich schwere gewesen ist.

Wie ich dies oben im Kapitel über die Epidemiologie schon streifte, nahm die Zahl der Croupfälle in unserer Praxis, trotzdem die Kurve der Diphtherie in den letzten Jahren offensichtlich und sogar sehr steil anstieg, nicht in demselben Verhältnisse zu; ist es doch wohl bekannt, daß die seit dem Jahre 1927

sich abspielenden Diphtherie-Epidemien sozusagen auf der ganzen Welt dadurch charakterisiert sind, daß die hochtoxische Form der schweren Rachendiphtherie zahlenmäßig zu Lasten des schweren, zur Deszension neigenden Croups zunahm, daß aber trotzdem die Tracheobronchitis fibrinosa neben leichteren und keinen operativen Eingriff erheischenden Croupfällen nicht gar so selten vorkommt, kann ich mit dem unten folgenden, sehr lehrreichen und tragisch-interessanten Fall beweisen.

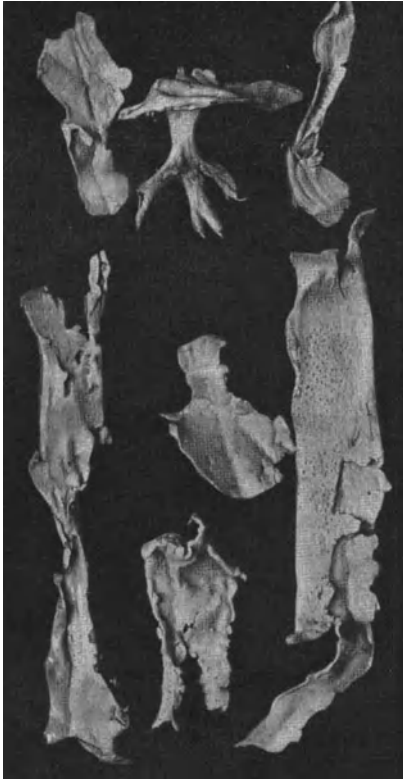


Abb. 32.



Abb. 33.

Abb. 31 – 33. Expektorierte Membranen. (Natürliche Größe.) Aus der Membranen-Sammlung des Stefanie-Kinderspitals in Budapest.

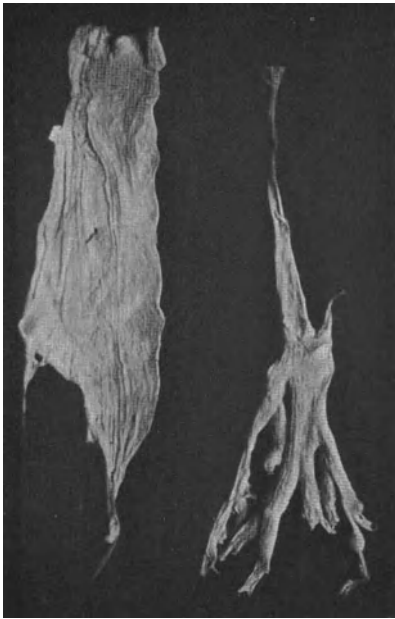
TOLLE sah im New-Yorker *Willard-Parker Hospital* (der Bericht erschien im Jahre 1930) unter 344 Croup-Kranken bei 12,2% die Entwicklung des tracheobronchialen Croups, was einen ziemlich hohen Prozentsatz darstellt.

Unter den vielen tausend Diphtheriefällen, deren Verlauf ich während meiner halbhundertjährigen Spitalpraxis zu verfolgen die Gelegenheit hatte, ist der unten zu beschreibende Fall infolge mehrerer Momente einer der interessantesten und lehrreichsten.

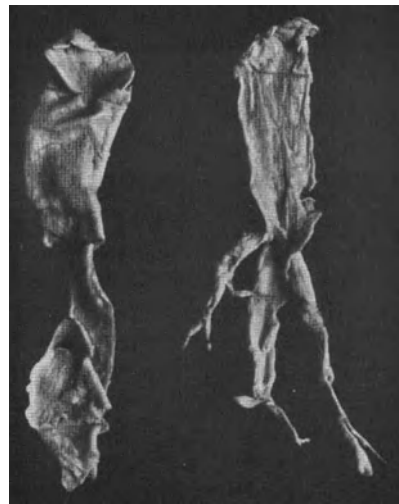
Den Fall sah ich zuerst in meiner Konsiliarpraxis am 23. Juni 1930, um 12 Uhr mittags.

Bei dem beinahe 14 Jahre alten Mädchen war eine schwere, sehr ausgedehnte Rachendiphtherie vorhanden, die ödematöse Form, mit dickem stellenweise gangränösen Zerfall

zeigenden Belag, mit starkem Foetor ex ore, mit stinkendem Nasenfluß, nebst *vollständiger Aphonie*. Bei der Kranken hatte ein Kollege vor vier Tagen wegen Verdacht auf Tonsillitis phlegmonosa, an der linken Tonsille eine Incision ausgeführt, ohne aber Eiter zu finden. Das Mädchen ist auffallend blaß, verfallen. Trotz der Aphonie und des ziemlich quälenden, heiseren, beinahe klanglosen Hustens war die Atmung *kaum* erschwert, so daß, wengleich ich das Bestehen des Croup laryngis nebst Rachen- und Nasendiphtherie für unzweifelhaft hielt, *erachtete ich doch stärkere und ausgedehntere pseudomembranöse Auflagerungen in den oberen Luftwegen für ausgeschlossen*, was ich hervorheben möchte. Ich muß bemerken, daß bei der Auskultation die Atemgeräusche über beiden Lungen ziemlich normal waren, keinesfalls in auffallender Weise geschwächt. *Kaum zwei Stunden später*, nachdem ich das Bett der Kranken verließ, stellten sich bei dem Mädchen *plötzlich*, ganz unerwartet Dyspnoe und Erstickungsanfälle in der schwersten Form ein, während derselben das Mädchen im Verlaufe zweier Hustenanfälle, die sich einander in kurzem, kaum minutenlangem Zeitabstand folgten, je eine sehr umfangreiche Pseudomembran expektorierte, worauf die



a b
Abb. 34 a, b und 35 a, b. Expektorierte Membranen. (Natürliche Größe.)



Atmung plötzlich frei wurde. Die erste röhrenförmige Pseudomembran (s. Abb. 34a), die zweifellos aus der Luftröhre stammt, ist ungefähr 8 cm lang und auseinandergefaltet 1½—2 cm breit. Die zweite ist 7 cm lang; ihre obere Hälfte stammt zwar in der Form eines dünnen Fibrinstreifens aus der Luftröhre, doch entleerte sie sich größtenteils aus einem Hauptbronchus, denn sie zeigte ganz ausgesprochen den Fibrinausguß der Bronchien zweiter und sogar dritter Ordnung, (s. Abb. 34b). *All dies traf ein, ohne daß die vor zwei Stunden stattgefundene Krankenuntersuchung die ausgedehnte Pseudomembranentwicklung in den Luftwegen auch nur hätte ahnen lassen*. Diese schwere Wendung in dem ohnehin schweren Zustand der Kranken bewog den behandelnden Arzt, das Mädchen dringend in das Stefanie-Kinderspital liefern zu lassen, worüber ich sofort verständigt wurde.

Unmittelbar nach der Einlieferung erhielt das Mädchen 40 ccm einer 40%igen Dextrose-lösung intravenös und weitere 60 000 Immunitätseinheiten Heilserum intramuscular. (Am vorangehenden Tage wurden schon 40 000 Einheiten intravenös gegeben.) Wir stellen ein Dampfzelt auf, aber es wird schlecht vertragen, so daß wir von seiner Verwendung abstehen. Nachdem die Atmung nicht gänzlich frei ist, Scrobiculum und Jugulum ein wenig einsinken, und das dumpfe, beinahe klanglose Husten die Kranke sozusagen ununterbrochen quält, versuchen wir das „Suktion“-Verfahren, um die Kranke von den evtl.

sich noch in der Luftröhre befindlichen und aufgelockerten Pseudomembran zu befreien. Die „Suktion“ wurde von der Kranken ziemlich gut vertragen, aber wir konnten nur zähen Schleim herausbefördern. Abends wird die Kranke ruhiger und verbringt, abgesehen von etwas Husten, die Nacht ziemlich ruhig. Blutdruck am Tage der Aufnahme 130 mm Hg. Temperatur 39° C.

24. 6. Morgentemperatur 38,1, Puls 104, Blutdruck 115. Aus der linken Nasenöffnung stärkere Blutung, die auf Tonogentamponade aufhört. An den Rachengebilden ist der Belag

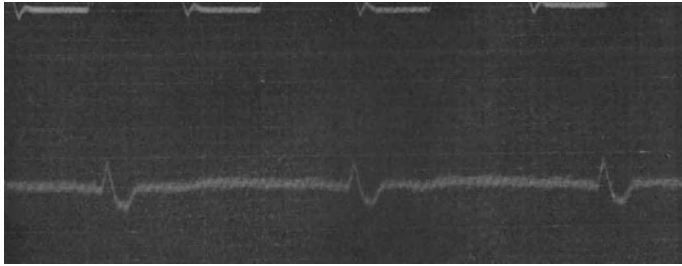


Abb. 36.

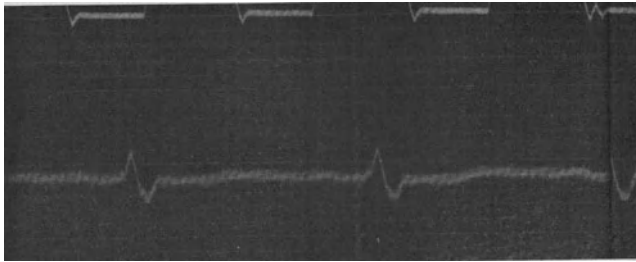


Abb. 37.

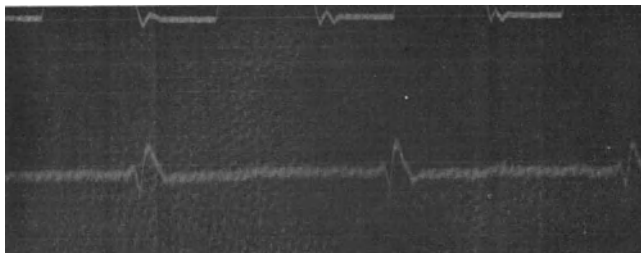


Abb. 38.

unverändert, Foetor ex ore ist noch vorhanden, vollständige Aphonie, normale Atmungszahl, Inspirium etwas verlängert; in der Magengrube ist während des Inspiriums *eine sehr geringgradige* Einziehung zu beobachten. Um 4 Uhr nachmittags wird die Atmung *unerwartet wieder erstickungsartig* und in heftigem Husten, in zwei Phasen, werden wiederholt *massenhaft* Pseudomembranen expektoriert. Die während der ersten Phase expektorierte Pseudomembran ist 7 cm lang und ausgebreitet 1 cm breit (s. Abb. 35a) und stammt zweifellos aus der Trachea; die während der zweiten Phase expektorierte Fibrinmembran ist 6,5 cm lang, ihr oberer Teil weist auf einen trachealen Ursprung hin, ihr 3,5 cm langer unterer Teil aber gibt ein typisches Bild der Bronchitis und Bronchiolitis fibrinosa (s. Abb. 35b). Nach diesen Hustenanfällen wird das Allgemeinbefinden auffallend freier. Im Urin reichlich Eiweiß.

25. 6. Allgemeinbefinden ziemlich gut. Der Rachenbelag ist im Begriff sich abzulösen, nur auf dem Zäpfchen persistiert noch ein dicker, gallertartiger Belag. Der Foetor ex ore ist beinahe gänzlich verschwunden. Der Atem ist ruhig, normale Atmungsfrequenz, Puls 110, rhythmisch. Die Nahrungsaufnahme ist infolge der Schmerzhaftigkeit des Rachens sehr erschwert. Über beiden Lungen reichlich nasse Rasselgeräusche verschiedener Größe.

26. 6. Die Stimme wird wieder klangreicher. Der Atem ist frei. Bronchitis unverändert. Belag ist nur auf der Uvula sichtbar, aber nur von geringerer Intensität. Nimmt wenig Nahrung zu sich. Blutdruck: 110 mm Hg.

27. 6. Heftiges, teils hämorrhagisches Serumexanthem, mit Gelenkschmerzen, das Allgemeinbefinden verschlechtert sich bedeutend, Nägel sind cyanotisch, Herztöne dumpf.

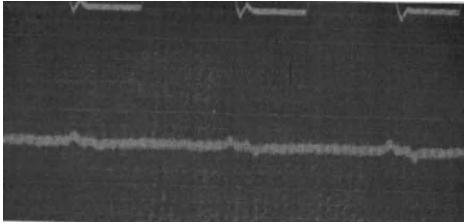


Abb. 39.

Blutdruck: 70 mm Hg. Stimme noch heiser, etwas nälend. Atem frei. Über beiden Lungen hinten unten sehr reichlich mittelblasige Rasselgeräusche.

28. 6. Die Serumkrankheit hat nachgelassen, das Allgemeinbefinden hat sich gebessert, die Herztöne sind lauter, gut akzentuiert, Puls 112, Blutdruck 105 mm Hg.

29. 6. Serumexanthem verschwunden, Allgemeinbefinden bessert sich stufenweise, fieberfrei. Bronchitis unverändert (1. 7.). Im Urin Eiweiß nurmehr in Spuren. Blutdruck 110 mm Hg. Guter Appetit.

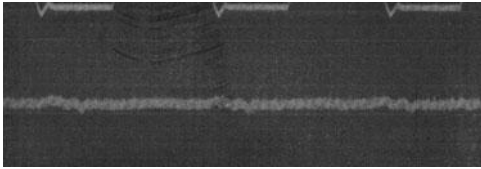


Abb. 40.

3. 7. Mäßiges Fieber, hustet noch immer sehr viel. Über der linken Lunge, in der Höhe der Scapulamitte, schwacher Bronchialhauch und reichlich feinflasige Rasselgeräusche. Puls voll, rhythmisch, 90. *Elektrokardiographischer Befund*: In allen drei Ableitungen

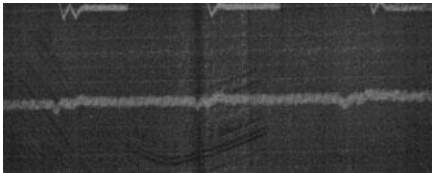


Abb. 41.

verflachtes T, über welchem verschwommen Biphaseigkeit zu konstatieren ist. In allen drei Ableitungen ist die Zeit QRS verlängert. In der ersten und zweiten Ableitung ist der absteigende Ast des R eingeschnitten. In allen drei Ableitungen ist das P außergewöhnlich flach (s. Abb. 36, 37, 38).

4. bis 7. 7. Zustand unverändert, Allgemeinbefinden gut, guter Appetit. Unterhält sich gemächlich, zerstreut sich. Stimme noch heiser.

8. 7. Hat am vorigen Abend einmal erbrochen. Allgemeinbefinden schlecht, ist matt, hustet viel. Puls um 100, mäßig arhythmisch. Im Urin wieder mehr Eiweiß.

9. 7. In der Nacht sehr unruhig, Herzaktion schlecht. Puls um 120. Dumpfe Herztöne. Angedeutete Rachenparese. Nachmittags stellt sich hochgradige Dypnoe ein. Atmungszahl 60. Starke Bradykardie, weicher, leicht unterdrückbarer Puls. Leber vergrößert. Blutdruck 80 mm Hg.

10. 7. Dyspnoe hat nachgelassen. Atmungszahl 31. Allgemeinbefinden besser. Irregulärer labiler Puls, zwischen 110—140. Zeitweise Brechreiz.

11. 7. Puls etwas voller, 140. Blutdruck 80 mm Hg. Sehr ausgedehnte Bronchopneumonie beiderseits. Mäßiges Fieber. *Elektrokardiogramm*: Im Vergleich mit der vorangegangenen Aufnahme ist eine *hochgradige* Verschlechterung des Herzzustandes zu konstatieren. In allen drei Ableitungen außerordentlich flache Ausschläge. Vollkommen atypische Komplexe (s. Abb. 39, 40, 41).

12. 7. Sieht sehr verfallen aus. Hochgradige Dyspnoe, Atmung zeitweise von CHEYNE-STOKESSchem Typ. Die Lebervergrößerung hat zugenommen. Minimale Temperaturerhöhung.

13. 7. Bewußtlos. Exitus nebst Zeichen eines Lungenödems. Nekroskopie war leider nicht durchführbar.

Es wurden insgesamt 160 000 Immunitätseinheiten verwendet.

Epikrise. Wie aus dieser Skizze der Krankengeschichte ersichtlich, war bei dem Mädchen eine mit *Rhinitis diphtheritica* kombinierte *maligne Rachen-diphtherie* vorhanden und im Anschluß an diese hat sich die *Laryngo-Tracheo-Bronchitis* und *Bronchiolitis fibrinosa* entwickelt. Außerordentlich lehrreich ist in dem Falle, daß kaum zwei Stunden vor der massenhaften Expektoration der Pseudomembranen, bei welcher Gelegenheit nicht nur aus der Trachea, sondern auch aus den feineren Bronchialästen Pseudomembranen reichlich entleert wurden, der Croup laryngis sich nur in *Aphonie* und in einem *dumpfen, tonlosen Husten verriet*; stenotische Erscheinungen aber sozusagen kaum vorhanden waren. Eine genaue Erklärung dieses Umstandes können wir kaum geben und es ist nur eine Supposition, wenn wir meinen, daß die pseudomembranösen Ausschwitzungen in dem relativ weiten Kehlkopf des gut entwickelten 14 Jahre alten Kranken, solange sie der Schleimhaut fest anhafteten, die Atmung nicht besonders erschwerten, *im Momente aber, als die Membran zu flottieren begann*, wurden sie zum Atmungshindernis und drohten mit Erstickung, und durch den so ausgelösten Husten wurden die auf dem Photogramm sichtbaren (s. Abb. 34a, b) zwei charakteristischen Pseudomembranen herausbefördert. Eine weitere Besonderheit des Falles ist in dem Umstande zu erblicken, daß als wir einige Stunden nach der Expektoration beim Bestehen milderer stenotischer Erscheinungen, die „Suktion“ versuchten, das Pumpen nur einen zähen Schleim herausbeförderte, trotzdem aber am nächstfolgenden Tage wieder beinahe ganz unerwartet zwei große Pseudomembranen entleert wurden, deren eine ihrer Gestalt nach scheinbar aus dem Hauptbronchus, die andere aber aus den feineren Bronchialverzweigungen stammte (s. Abb. 35a, b). Daß die „Suktion“ in diesem Falle erfolglos blieb, ist vielleicht dem Umstande zuzuschreiben, daß bei ihrer Anwendung die Pseudomembran noch fest ihrer Basis anhaftete und nur am Nachmittag des nächstfolgenden Tages gelockert wurde, flottierend einen starken Hustenreiz auslöste und expektoriert wurde. Nun taucht die Frage auf, ob die bei der zweiten Gelegenheit expektorierte Pseudomembran eine *Reproduktion* der bei der ersten Gelegenheit, also am 23. Juni eliminierten Pseudomembran wäre? Eine solche schnelle Neubildung der fibrinösen Exsudation konnte ich wiederholt am Anfang der neunziger Jahre in



Abb. 42. Expektorierte Pseudomembran.

der Vorserumperiode beobachten, so stammen die an der vorstehenden Abbildung (s. Abb. 42) sichtbaren drei Pseudomembranen aus dem Jahre 1893, also aus der Vorserumperiode. Dieselben wurden von dem 10 Jahre alten Kranken am 2., am 4. 10 vormittags und abends expektoriert und sie erwecken den Anschein, daß die zweite und dritte Membran der Abbildung wenigstens teilweise die Reproduktion der ersten wären. In dem nun beschriebenen Falle kann aber von einer Reproduktion kaum die Rede sein, denn zwischen den beiden Expektorationen sind kaum 24 Stunden verstrichen, andererseits, wenn wir die an unserem Photogramm reproduzierten Membranen scharf betrachten, gewinnen wir den Eindruck, daß die aus der Trachea stammenden zwei Pseudomembranen gegenseitige Ergänzungstücke darstellen, von den beiden anderen Fibrinmembranen aber die eine aus dem einen, die andere aber aus dem anderen Bronchuszweig stammt.

Zweifellos ist, daß die Kranke den heftigen, deszenzierenden Croup glücklich überstand, und wenngleich die sich entwickelnde Bronchopneumonie nicht geringgradig war, *war ich* trotzdem auf Grund des tadellosen Allgemeinbefindens usw. *berechtigt, am 5. bis 7. 7. die Genesung des Mädchens hoffen zu dürfen.* Der einzige Umstand, der in diesen Tagen in uns noch einen Zweifel wachhielt, war das Bild des *Elektrokardiogramms, das die Herzläsion schon in jener Zeit zweifellos demonstrierte.* Dieser unser Fall ist ein neuerlicher Beweis dafür, *wie wichtig* bei der hochtoxischen Rachendiphtherie, *vom Standpunkte der Praxis, die Durchführung der Elektrokardiographie ist* (s. Kapitel: Elektrokardiographie), die in diesem Falle die verhängnisvolle Wirkung des Toxins auf das Herz, bzw. auf das vegetative Nervensystem mit *großer Sicherheit* schon zu einer Zeit anzeigte, wo wir sonst den Eindruck erhielten, daß unsere Kranke aus ihrem schweren Zustand glücklich genesen wird.

D. Zur Klinik der Urogenitaldiphtherie.

Die diphtherische Erkrankung der Genitalien ist verhältnismäßig selten, die Erkrankung der Vulva ist häufiger als jene des Glans und des Praeputium. Die letztere wurde schon von HERARD beschrieben und auch TROUSSEAU teilte einen lehrreichen Fall mit. Die Diphtherie der weiblichen Geschlechtsorgane verfügt über eine ausgedehnte Literatur. Seit TROUSSEAU und ISAMBERT, von der Mitte des 19. Jahrhunderts, befaßte sich eine Reihe der Fachleute mit ihr in kasuistischen Mitteilungen. In den älteren Beschreibungen wird sie meistens als sekundäre Erkrankung erwähnt, auf Grund meiner ziemlich reichen Erfahrungen kann ich aber behaupten, daß ebenso, wie die Diphtherie der Haut, auch die Vulvitis diphtheritica in der überwiegenden Zahl der Fälle, eine primäre ist.

In den Folgenden möchte ich zwei meiner Fälle beschreiben, ob zwar beide schon am Ende der achtziger Jahre Gegenstand kasuistischer Mitteilungen bildeten. Beide sind außerordentlich interessante Beispiele der Diphtherie der männlichen Genitalien.

Elemer L., 3 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe, wurde am 2. 8. 1887 ins Stefanie-Kinderspital mit der Anamnese eingeliefert, daß er seit einem Jahr bei der Harnentleerung Schmerzen habe und daß seit 3 Wochen, angeblich nach Katheterisation, Urinröpfeln besteht. Bei der Aufnahme konnte folgender Befund erhoben werden:

Der kleine Kranke ist gut entwickelt und in gutem Ernährungszustand, an den Brustorganen nichts Pathologisches, Penis ohne morphologische Abweichung. Das Orificium

externum ist normal, bei der Palpation finden wir die Harnblase nicht vergrößert. Die Steinsonde ist in die Harnblase leicht einführbar. Die Blasenwand ist trabeculär, Stein ist mit der Sonde nicht fühlbar. Der Kranke ist fieberfrei, die Harnentleerung erfolgt häufig, ist zeitweise schmerzhaft. Urin trüb, alkalisch. Mikroskopische Untersuchung zeigt Eiter in mittlerer Menge und Blasenepithelien.

Am 9. abends beträgt die Rectaltemperatur 39,5, am 10. morgens sinkt sie bis 38°. Urin wurde seit dem Abend nicht entleert, der Kranke ist demzufolge sehr unruhig. Die Blase ist sehr erweitert, und beim Abtasten der Pars pendula der Urethra ist in dem vor dem Bulbus gelegenen Harnröhrenabschnitt ein kleiner erbsengroßer Stein fühlbar.

Den eingeklemmten Stein erreichte ich mit dem gefensternten Ohröffel, hob den Stein so aus seiner Lage heraus, und nachdem ich ihn in die Fossa navicularis hervorzog, konnte derselbe nach blutiger Erweiterung der äußeren Harnröhrenöffnung leicht entfernt werden. Nach der Beseitigung des Steines wurde der Urin aus der Blase mit Hilfe des Katheters abgelassen, nachdem spontane Harnentleerung nicht erfolgte.

Am 11. ist der Kranke fieberfrei, hat aber mehrmals erbrochen, ist herabgestimmt. Blasengegend und Penis sind empfindlich. Harnentleerung erfolgt spontan, der Harn ist auf Blasenkatarrh ganz charakteristisch.

Am 12. ist die Temperatur beständig hoch; an den Lippen reichlicher Herpesausschlag, keuchende, beschleunigte Atmung, 50 in der Minute, Nasenflügelatmung. Der Kranke hustet trocken und schmerzhaft; im linken Unterlappen auf Pneumonie verdächtige Symptome. Spontane, jedoch beschwerte Harnentleerung.

Am 13. besteht das Fieber weiter fort. Die Infiltration im linken Lungenlappen ist ganz ausgesprochen. Beständiges Harntropfeln, dabei ist aber die Blase erweitert. Die Harnröhre und auch die Blasengegend sind schmerzhaft, die Schmerzen steigern sich bei der Palpation.

Am 14. steigern sich bei bestehendem hohem Fieber die Zeichen der Pneumonie und das Harntropfeln besteht weitert fort. Der Katheterurin riecht stark nach Ammoniak; mikroskopische Untersuchung zeigt Eiter in großer Menge.

Am 16. zeigt sich an der geschwollenen, etwas geröteten äußeren Harnöffnung ein schmutzig-weißer, fibrinöser Belag, der sich in das Innere der Harnröhre fortsetzt, und fest an der Schleimhaut der Harnröhre haftet. Fieber besteht weiter, Pneumonie unverändert, der Urin entleert sich beständig, tropfenweise. Die Blase wird täglich katheterisiert, nebst Blasenirrigationen mit 2%iger Borsäure. Das Allgemeinbefinden des Kranken ist schlecht, seine Kräfte nehmen von Tag zu Tag besorgniserregend ab.

Bis zu dem 20. ist nur insofern eine auffallende Änderung zu vermerken, daß aus der Urethra während der Untersuchung *ein den getreuen Abguß der Harnröhre zeigendes membranöses Gebilde entleert wird, das ungefähr 3 cm lang ist* und an der äußeren Harnröhrenöffnung haftet. Nach der Entfernung dieses Gebildes wird das Orificium und der sichtbare Teil der Harnröhre ganz frei, es stellt sich reichlicher Urinfluß ein und die Katheterisation, ebenso wie die Blasenpülung, kann ohne Schwierigkeiten ausgeführt werden.

Von dem 21. bis zu dem 29. sind folgende Veränderungen zu konstatieren: Das Fieber besteht, wenn auch etwas mäßiger, weiter fort. Das Allgemeinbefinden ist sehr schlecht und der Kräfteverfall steigert sich beinahe bis zum Kollaps. Die Erscheinungen der Pneumonie sind noch immer ausgesprochen; stellenweise sind feinblasige Rasselgeräusche hörbar. Es kommt zu einer vollständigen, auch durch Katheterisation nur schwer hebbaren Urinretention, indem der Katheter, trotzdem er in die Blase vordringt, Urin nur sehr unvollständig abführt, oft sogar kaum Urin durch die Röhre dringt. Am 22. und am 23. entleeren sich aus der Harnröhre wiederholt croupöse Pseudomembranetzen, jedoch nicht in so großer Menge wie am 20. Nach der Entfernung der Membran entleeren sich aus der Urethra einige Tropfen eines dicken übelriechenden Eiters und unmittelbar nachher spontan eine kaum kaffeeöffelgroße Menge Harnes von durchdringendem Geruch. Die Blasenwaschungen sind gänzlich undurchführbar, die Blase erweitert sich immer mehr, die obere Blasenwand reicht beinahe bis zum Nabel.

Unter solchen Umständen und beim Bestehen eines solchen schweren Zustandes hielt ich den operativen Eingriff in erster Reihe zwecks Ablassung des in der Blase in großer Menge angesammelten Urins für indiziert. In der Abwesenheit unseres Chirurgen führte ich den in jener Zeit bei der Lithiasis der Kinder in unserem Spital üblichen Perinealschnitt, unter milder, sehr vorsichtiger Narkose, in der üblichen Steinschnittlage persönlich aus. Die

Operation begegnete keinen Schwierigkeiten. Bei der Einführung des Itinerariums konnten aus der Urethra wiederholt Croupmembranen entfernt werden. Nach dem Einschnitt in die Pars prostatica urethrae und der Erweiterung der Wunde entleerte sich durch die Perinealwunde übelriechender Urin in großer Menge (ungefähr 1 Liter) und gleichzeitig mit dem Urin, als zusammengeballter Knäuel, in der Form einer schlaffen, flüssigkeitshaltigen Blase, eine schmutzgrünliche, sozusagen den vollständigen Abguß der Blasenwand zeigende Pseudomembran.

Nach Ablassen des Urins und Entfernung der Pseudomembranmassen ist die Blasenkontraktion nur unvollständig, Stein ist bei der Untersuchung nicht nachweisbar. Nach wiederholter Spülung des Blasenlumens mit 2%iger Borsäurelösung wurde die Blase drainiert und nachdem die Wunde nicht besonders blutet, das Kind in Rückenlage in sein Bett gebracht, die Wundöffnung wurde mit in Sublimat getränkte Gazetampons bedeckt.

Am Tage nach der Operation zeigt der Zustand des Kranken eine bedeutende Besserung, der Urin entleert sich durch das Drainrohr und neben demselben ohne Schwierigkeiten, bei der Palpation der Blasenegend erscheint die Blase kaum vergrößert, die Empfindlichkeit ist auffallend gering. Zwei Tage hindurch nach der Operation wurde die Blase durch das Drainrohr täglich dreimal mit 2%iger Borsäurelösung ausgespült; nachdem aber am 2. 9. die Wundfläche mit einem schmutzigen Belag bedeckt vorgefunden wird, entfernen wir das Drainrohr und legen in die Wundhöhle in 1%ige Chlorwasserlösung getränkte Wattetampons, die wir häufig wechseln.

Von diesem Zeitpunkte an wird die Besserung von Tag zu Tag auffallender. Die Wunde reinigt sich allmählich, das Fieber läßt am 9. bedeutend nach und die Lungenentzündung ist auch in Lösung begriffen.

Am 17. ist der Kranke gänzlich fieberfrei, die Lungenentzündung sozusagen gänzlich verschwunden, das Kind weist Zeichen einer erfreulichen Besserung auf. An der Dammwunde beginnt eine lebhaft gesunde Granulation, die äußere Öffnung zieht sich zusammen. Da bis zu diesem Zeitpunkt durch die Harnröhre kein Urin entleert wurde, führte ich, um etwaige Verwachsungen der Urethra zu verhindern, einen Nelatonkatheter Nr. 8 in die Harnröhre ein, deren Einführung keinen Schwierigkeiten begegnete. Die Katheterisation wiederholen wir von diesem Tage an täglich, worauf am 24. wieder die spontane Harnentleerung einsetzt.

Am 6. 10. ist die Dammwunde vollständig verheilt und am 15. 10., also am 74. Tage des Spitalaufenthaltes, entlassen wir den Kranken geheilt nach Hause; Harnentleerung ganz frei, das Allgemeinbefinden ausgezeichnet, das Körpergewicht hat bedeutend zugenommen. Urin ist bei der Entlassung rein, enthält keine abnormen Bestandteile. Den Knaben sah ich noch öfters und konnte mich von seiner vollständigen Heilung wiederholt überzeugen.

Unser seltener Fall ist also eine *Urethritis und Cystitis crouposa*, eine Erkrankung, die in unserem großen Krankenmaterial, im Laufe von 50 Jahren, bei einem Krankenumsatz von etwa einer Million, von diesem einzigen Fall abgesehen, nie beobachtet wurde.

Unser Fall gewinnt ein besonderes Interesse durch die vollständige Heilung des Kranken; dieser günstige Ausgang läßt den Fall sozusagen als ein Unikum in der Literatur erscheinen. Daß in unserem Fall von einem diagnostischen Irrtum keine Rede sein kann, wird, abgesehen von der ausführlich mitgeteilten Krankengeschichte, auch durch die pathologisch-histologische Untersuchung unzweifelhaft gemacht. Die diesbezügliche Stelle des Protokolls lautet nämlich folgendermaßen:

„Das in Alkohol aufbewahrte Untersuchungsmaterial ist von unregelmäßiger Form, besteht aus breiteren und schmälere membranösen Gebilden, die von blaßgelblich-grauer Farbe, ziemlich konsistent, elastisch und mit geringem Kraftaufwand zerreißenbar sind. Die Rißränder sind glatt und geradlinig. Die stellenweise 3 mm dicken Membranen zeigen einen mit freiem Auge gut wahrnehmbaren filzartigen Aufbau.

Unter dem Mikroskop sind diese Membranen sehr zart und bestehen aus breiteren, scharf umrissenen, gänzlich homogenen, glänzenden Fäden, die, sich einander in verschiedenen Richtungen kreuzend, ein Netz mit groben Lücken bilden. Die Lücken sind von Körnchenmassen von unregelmäßiger Form und von größeren glänzenden Tropfen ausgefüllt, zwischen

denen einzelne sargförmige Krystalle sichtbar sind. In den aus den Membranen verfertigten und mit Carmin gefärbten Präparaten, in welchen die Fäden des Netzes nur ganz schwach rosa und die Körnchenhaufen gänzlich farblos sind, sind vereinzelt und eingebettet in die Lücken des Netzes, gefärbte Kerne der weißen Blutkörperchen sichtbar.

Nach Zufügung von Kalilauge schwellen die Fasern im Zupfpräparat an, verlieren dann gänzlich ihre Konturierung; ebenso löst sich der größte Teil der Körnchenhäufchen auf, während an einzelnen die feine Körnelung noch besser sichtbar wird, außer ihnen sind in der Flüssigkeit noch stark lichtbrechende Tropfen von verschiedener Größe sichtbar. In mit Anilinfarben gefärbten Präparaten lassen sich einige Körnchenhäufchen gut färben.

Nach dem Gesagten sind die Membranen reine fibrinöse Pseudomembranen, die Lücken der Netze sind mit vielem Detritus, mit vereinzelt Micrococcusgruppen und weißen Blutkörperchen ausgefüllt.“

Wir müssen bemerken, daß das Untersuchungsmaterial längere Zeit in Alkohol gestanden ist; dieser Umstand erklärt es, daß das fragliche Material nicht einer bakteriologischen Untersuchung unterworfen wurde (1887!).

Folgender Fall aus meinem älteren (1889) Material ist ein klassisches Beispiel der *Balanoposthitis diphtherica*:

G. D., 4 Jahre alt, wird mit der Anamnese dem Spital zugeführt, daß die Veränderungen der äußeren Genitale *seit 3 Tagen* bestehen. Das Glied ist stark geschwollen, gerötet, etwas ödematös, ähnliche Erscheinungen sind auch am Scrotum sichtbar. Die Rötung und Schwellung ist an der Vorhaut am ausgesprochensten. Die Vorhaut verdeckt den Glans gänzlich und kann, nicht einmal mit Anwendung von Gewalt, hinter denselben verschoben werden. Bei einem solchen Versuch wird hinter der sehr engen Vorhautöffnung *einer der inneren Vorhautlamelle zäh anhaftende, grau-weißliche membranartige Ausschwätzung sichtbar*. Mit stärkerem Druck kann durch die Öffnung der Vorhaut eitriges Sekret von geringer Menge hervorgepreßt werden. Die Leistendrüsen sind nicht geschwollen, die Harnentleerung ist sehr schmerzhaft und in hohem Grade erschwert. *Der Rachen ist rein*, der Kranke ist fieberfrei.

Auf Grund dieser Symptome wurde die Diagnose: *Balanoposthitis diphtherica* aufgestellt. Nebst Ruhe werden Umschläge mit eisgekühltem Bleiwasser verordnet.

Nachdem diese Behandlung 3 Tage lang ohne Erfolg fortgesetzt wurde, hielt ich die Phimoseoperation für indiziert, um die innere Lamelle und den Glans penis in seiner ganzen Ausdehnung frei und so der lokalen Behandlung zugänglich zu machen. Nachdem die Vorhaut der Länge nach aufgeschlitzt wurde, *wurde ihre innere, an ihrer ganzen Ausdehnung mit einer dicken, grauweißen pseudomembranösen Ausschwätzung bedeckte Oberfläche sichtbar, diese membranösen Gebilde hafteten am stärksten dem Sulcus coronarius an*.

Am 24. erscheint am Gaumenbogen rechts in der Nachbarschaft der Tonsillen ein gerstengroßer grau-weißer diphtheritischer Belag.

Nach Anwendung von Aqua chlori beginnt am 26. die Reinigung der inneren Vorhautlamelle, wie auch jene der inzwischen diphtheritisch gewordenen Wunde der Vorhaut und der diphtheritische Belag der Gaumenbögen schwindet *gänzlich*.

Am 30. ist die Reinigung der Vorhaut so weit fortgeschritten, daß die Chlorwasserumschläge beseitigt werden können.

Am 12. Mai verließ der Kranke gänzlich geheilt das Spital, ohne daß auf der Innenfläche der Vorhaut Narbenbildung in auffallender Weise sichtbar geworden wäre.

Im Laufe der Krankheit waren nur mäßige Temperaturerhöhungen vorhanden, und in den Leistendrüsen war eine Schwellung überhaupt nicht zu konstatieren.

Aus der neueren Literatur seien folgende interessante Beobachtungen über allem Anschein nach primäre Urogenitaldiphtherie angeführt. VARILE beschrieb einen Fall von Praeputiumdiphtherie bei einem 16 Monate alten Knaben und POLLAND einen Fall von isolierter Diphtherie der Harnröhrenmündung. P. BODE sah bei einem Knaben eine Diphtherie der Glans penis, ein sehr seltenes Bild, das z. B. BAGINSKY niemals zu Gesicht bekam, jedoch schon von SANNÉ, TROUSSEAU,

HERAND und HEUBNER, sowie meinerseits (s. oben) beschrieben wurde. SAYNISCH und GEORGEN beschreiben bei einem Erwachsenen als ersten Fall in der Literatur eine Diphtherie der Harnröhre, die nach längerem Bestehen durch Endoskopie und bakteriologische Untersuchung erkannt wurde. SZARKA fand in einem ungarischen Kinderasyl (im Jahre 1926) bei 6 Säuglingen und einem 14 Jahr alten Mädchen in der Vulva Diphtheriebacillen, ohne daß das klinische Bild einer Vulvitis diphtheritica vorhanden gewesen wäre, auch bezüglich einem etwaigen früheren Überstehen dieser Erkrankung ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte. Es infizierte einer der Säuglinge seine Mutter, diese erkrankte an Rachendiphtherie. Mein Assistent, P. VON KISS veröffentlichte vor kurzem die Krankengeschichte eines an primärer Vulvovaginitis diphtheritica erkrankten Mädchens, bei dem am 7. Krankheitstag im Wege der Elektrokardiographie eine späterhin auch durch Autopsie bestätigte Myodegeneration des Herzens festgestellt wurde. Auf Grund dieser Beobachtung schließt er sich jener Auffassung an, daß die Vulvovaginitis diphtheritica keineswegs immer eine gutartige Lokalisation des diphtherischen Infektes darstellt.

E. Die Bedeutung der Elektrokardiographie.

Die ersten elektrokardiographischen Aufnahmen bei Schwächezuständen des Herzens im Verlaufe der Diphtherie stammen von ROHMER.

Beim Diphtheriekranken stößt die Ausführung der Untersuchung auf besondere Schwierigkeiten; das Kind ist einerseits wegen der Infektionsgefahr schwer transportierbar, andererseits aber, dies gilt ganz besonders für maligne Formen in den schwersten Stadien, darf man den Kranken nicht aus dem Bette bewegen, da man ihn, eben mit Rücksicht auf den Zustand des Herzens, der Lebensgefahr aussetzen würde.

Diese Schwierigkeiten lassen sich in der von uns in der Budapester Kinder-Klinik geübten Weise überbrücken. Jeder Krankensaal ist mit ständiger Leitung mit dem Elektrokardiographen verbunden, auf solche Art können die Elektroden direkt an das Krankenbett geführt werden, die Aufnahme erfolgt also im gewohnten Milieu des Kranken, ohne letzteren auch der geringsten überflüssigen Bewegung auszusetzen, dies ermöglichte uns auch bei Kranken im schwersten Zustande Aufnahmen zu machen, ohne dem Prinzip „*nil nocere*“ auch etwas abzutun.

Die differenzierten Gewebe sind ganz besonders Angriffspunkte des Diphtherietoxins, unter diesen Geweben kann man die Schädigungen des Herzens und seiner Nerven durch das Studium der daraus resultierenden Funktionsstörungen, mittels der Elektrokardiographie verfolgen.

Die anatomischen Veränderungen, an die sich die funktionellen Störungen anschließen, lassen sich in zwei Gruppen teilen:

1. *Die destruktive Parenchymdegeneration der spezifischen Zellen giftempfindlicher Gewebe.*

2. *Proliferation und rundzellige Infiltration des interstitiellen Gewebes als Ausdruck der Rekonstruktionsbereitschaft des geschädigten Gewebes.*

An obige Veränderungen können sich nun folgende Störungen anschließen:

1. *Ausschließlich an das Reizleitungssystem lokalisierte Störungen (MÖNCKEBERG, HEILHECKER usw.).*

2. Auf die Muskulatur lokalisierte Störungen (ROHMERS 3 Fälle usw.).
3. Sowohl das Leitungssystem wie auch die Muskulatur können gleichzeitig lädiert sein (diese Schädigung dürfte die häufigste sein).
4. Der Ort der Reizentstehung kann abnorm sein.

MÖNCKEBERG und HEILHECKER haben darauf hingewiesen, daß sich die Herzstörung bei der Diphtherie auch isoliert auf das Reizleitungssystem lokalisieren kam. HEILHECKER berichtet auch über einen genesenen Fall, bei diesem trat im Verlaufe der Erkrankung eine Dissoziation auf. Die auf der Basis einer auf das Reizleitungssystem lokalisierten Erkrankung auftretenden Funktionsstörungen können darin bestehen, daß die im Sinus entstehenden Reize auf gewisse Herzpartien langsamer überleitet werden. Das ist die *inkomplette Dissoziation*. Bestehen kann diese Störung ständig, oder auch nur zeitweise, es kann auch die Überleitung je eines Impulses ausbleiben. Wenn nun die Leitungsbahn



Abb. 43. McCULLOCHS Aufnahme. (Aus McCULLOCH Amer. J. Dis, Childr.)

an einer beliebigen Stelle, sei dies aus anatomischen oder aus funktionellen Gründen, eine vollkommene Unterbrechung erfährt, so können die aus dem Sinus stammenden Reize gewisse Herzpartien überhaupt nicht erreichen, es entsteht der *vollkommene Block*.

Charakteristisch für die Dissoziationsstörungen ist, daß die vom Orte der funktionellen oder anatomischen Kontinuitätsstörung gegen dem Sinus liegende Herzpartie dem Rhythmus des Sinus folgt, während der distal gelegene Herzteil im eigenen Rhythmus schlägt, beim inkompletten Block wird der Rhythmus des letzteren Herzteiles von der Art der Leitungsstörung bestimmt.

Über Herzblock im Verlaufe der Diphtherie berichten: ROHMER, PRICE und I. MACKENZIE, PARKINSON, MARWIN und BUCKLEY, FLEMING und KENEDY, HECHT, MAGNUS-ALSLEBEN, JEHLLE, HECHT und SPERK, McCULLOCH, STECHER, usw.

Die oben beschriebenen Dissoziationen können an jeder beliebigen Stelle des Reizleitungssystems vorkommen. Nach dem Orte der funktionellen oder anatomischen Störung lassen sich die Dissoziationen auf folgende Weise gruppieren: 1. Sino-aurikuläre Dissoziation, 2. Aurikulo-ventrikuläre Dissoziation, 3. Störungen im Hisschen Bündel vor dessen Verzweigung, 4. Störungen

in den Bündelschenkeln in der rechten oder linken Kammer, 5. Störungen der letzten Verzweigungen.

Bei der *inkompletten sino-aurikulären Dissoziation* wird die Dauer der einzelnen Diastolen — bei unverändertem atrioventrikulärem Komplex — sukzessive länger, bis schließlich eine ganze atrioventrikuläre Kurve ausfällt.

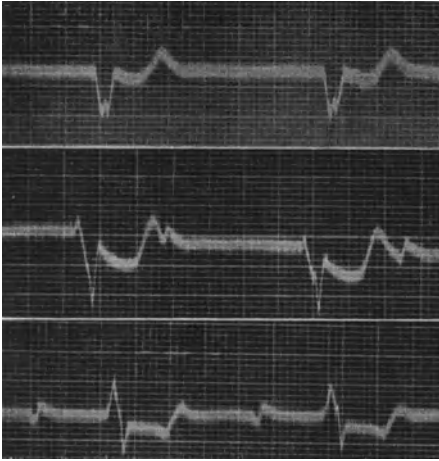


Abb. 44. (Nach McCULLOCH.)

Beim *partiellen atrio-ventrikulären Block* folgen sich die Vorhofsschwankungen ganz regelmäßig, aber auf den im übrigen normalen Kammerkomplex folgt regelmäßig oder in unregelmäßiger Weise sich verlängernden Zeitabschnitten die P-Zacke, mitunter bleibt der Kammerkomplex zwischen zwei P-Zacken vollkommen aus. Die vorstehende Abbildung (Abb. 43) entspricht, was die Leitungsstörung anbelangt, in jeder Hinsicht dem partiellen atrio-ventrikulären Block, der nicht ganz intakte Kammerkomplex deutet aber auf eine gleichzeitig bestehende Veränderung des Herzmuskels.

Dieser Fall ist McCULLOCHS Beobachtung. Ein 12 Jahre altes Mädchen erhält am 2. Tag der Erkrankung 5000 Antitoxineinheiten, ihr Befinden läßt hiernach scheinbar nichts zu wünschen übrig, am 10. Tag der Erkrankung wird sie wegen Schmerzen in der

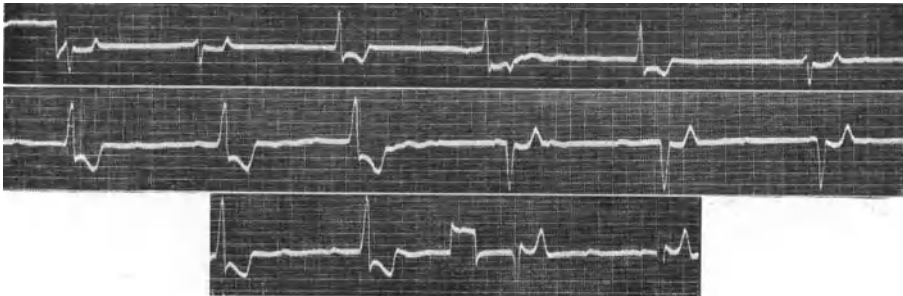


Abb. 45. (Nach McCULLOCH.)

Herzgegend doch ins Krankenhaus gebracht. Die Pulszahl ist 40, die Herztöne rein. Das Elektrokardiogramm weist auf aurikulo-ventrikulären Herzblock hin, wahrscheinlich besteht auch eine interventrikuläre Leistungsstörung. Der Zustand der Kranken bessert sich nicht, der Tod tritt am 13. Tag der Erkrankung ein.

Beim *kompletten aurikulo-ventrikulären Block* hängt die Lokalisation der Kammer und Vorhofswellen, d. h. deren Beziehung zueinander, vom Zufall ab. Die Vorhofswelle zeigt eine normale Form, die Gestaltung des Kammerkomplexes hängt davon ab, ob dem *Tawaraknoten*, dem *Hischen Bündel*, oder einem oder dem anderen Teile der Kammer die Oberhand in der Leitung zufällt. In den erstgenannten Fällen kann die Funktion der Kammer rhythmisch, der

Komplex vollkommen ausgebildet sein, in letzterem Fall entspricht auch das Profil des Komplexes nicht der Form, der Rhythmus wird durch Extrasystolen gestört. Dieser Gruppe gehört McCULLOCHs folgender Fall an:

Ein 8 Jahre altes Mädchen erhält 12 000 Antitoxineinheiten, am 8. Tag der Erkrankung zeigt das Elektrokardiogramm einen kompletten aurikulo-ventrikulären Block, der Komplex QRS hat in allen drei Ableitungen eine abnorme Form. Die *T*-Zacke ist zweiphasig, sie richtet sich im Anfangsteil nach unten, das ist die Periode der Biphasie. Eine interventrikuläre Leitungsstörung kann außerdem ebenfalls angenommen werden. Der Kranke erbricht am selben Tag jede zugeführte Nahrung, die Herzdämpfung ist unverändert, der erste Ton an der Spitze ist undeutlich. Es besteht eine Cyanose geringen Grades, die Leber ist nicht palpabel. Den folgenden Tag läßt sich der komplette aurikulo-ventrikuläre Block noch immer nachweisen, an dieser Kurve befindet sich jener Punkt, der die ventrikulären Reize und die Frequenz dominiert, nicht im Leitungsgewebe unterhalb des Blocks, wie das am vorherigen Tag der Fall war, sondern irgendwo außerhalb des Bündels; entweder in dessen Verästelungen oder in den Kammern. Die Komplexe erinnern an eine Blockierung des rechten oder linken Bündelschenkels, oder aber an solche Extrasystolen, die einmal in der rechten, dann wieder in der linken Kammer entstehen. Diese Reizstellen lassen abnorme Komplexe entstehen. In dieser Kurve finden wir keine normal gestalteten Kammerkomplexe, letztere zeigen auch in keiner Kurve Übergangsformen. Die Änderung ist eine plötzliche, der Impuls der rechten Kammer kommt momentan auf die linke Seite hinüber. Das Kind starb 12 Stunden nach dieser Aufnahme.

Bei der *intermittierenden Dissoziation* ist die Überleitungszeit der nacheinander folgenden Herzrevolutionen abwechselnd normal, dann wieder entsteht das Bild des kompletten Blocks. Jeder zweite Reiz verspätet dermaßen, daß die distale Kammerpartie noch in Funktion, d. h. im refraktären Stadium angetroffen wird und demgemäß keine Kontraktion hervorrufen kann; an diesem Herzteil wird sich ein kompletter Block ausbilden. Nun wird die normale Überleitungszeit auf die Dauer der nächsten Herzrevolution hergestellt.

HECHTS nebenstehende Abbildung stammt von einem 3 Jahre alten Mädchen, das mit Larynxstenose ins Krankenhaus gebracht wurde. Am 3. Tage der Erkrankung zeigt der Puls eine mäßige Arrhythmie, seine Frequenz ist 70, diese fällt jedoch in den folgenden 2 Tagen auf 50, um nun zwischen 50 und 60 zu schwanken, ganz selten ist eine Erhöhung über 60 in der Minute. Seitens des Herzens bestehen keine sonstigen krankhaften Erscheinungen, die Herztöne sind rein, aber etwas dumpf. Die Pulszahl erhöhte sich trotz wiederholter Atropininjektion (0,001 g) nicht über 80. Die Röntgenplatte zeigte ein nach allen Seiten, besonders nach links vergrößertes Herz. Auf der elektrokardiographischen Aufnahme fällt in allen drei Ableitungen auf je zwei Vorhofszacken eine Kammerzacke. Man nimmt das Bestehen einer partiellen Bündelschädigung an. Nach Einfuhr von $\frac{3}{4}$ mg Atropin subcutan steigt die Frequenz des Vorhofs auf 160, die der Kammer bloß auf 80.

Beim *partiellen Block des einen oder anderen in der Kammer laufenden Schenkels des Hischen Bündels* entsteht nur im lädierten Schenkel eine Leitungsstörung, es kommt zur Verlangsamung der Leitung, demzufolge tritt die Systole der zum lädierten Schenkel gehörigen Kammer stets verspätet ein, durch

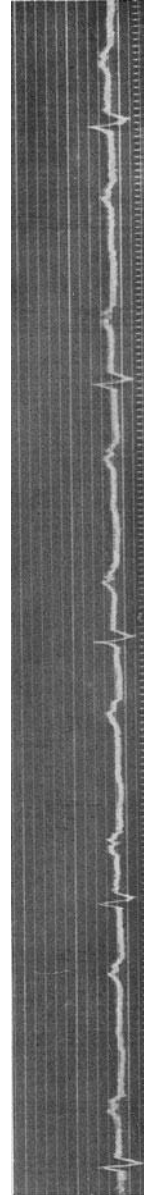


Abb. 46. Intermittierende Dissoziation. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

Summierung dieser Verspätungen fällt endlich eine Systole der betreffenden Kammer aus, da der Reiz auf dessen refraktäres Stadium stößt. Während dieser Zeit ruht sich das Leitungssystem gleichsam aus, nun ist bei der nächsten Herzrevolution die Überleitungszeit von normaler Dauer, das obige Spiel wiederholt sich nun aufs neue. Dieser Mechanismus widerspiegelt sich auch im Elektrokardiogramm. Den Herzrevolutionen mit normaler Überleitungszeit entsprechend, zeigt der Kammer- und Vorhofskomplex, weder was das Profil anbelangt noch in der Relation zueinander nichts Krankhaftes. Als sich nun die Leitungsstörung einstellt, sehen wir rhythmisch wiederkehrende *P*-Zacken, diesen folgt nach normaler Überleitungszeit der Anfang des *R*, die übrigen Teile des Kammerkomplexes zeigen aber in den nacheinander folgenden Systolen eine immer zunehmende Deformierung, sie werden breiter, schließlich, nach dem Erscheinen der für die betreffende Kammer charakteristischen Extrasystole, sehen wir — mit einer normalen Kurve beginnend — dasselbe Bild sich wiederholen. Ganz selbstverständlich kann hier eine große Varietät der Bilder entstehen.



Abb. 47. (Nach McCULLOCH).

Beim totalen Verzweigungsblock kann der Reiz die eine oder andere Kammer überhaupt nicht erreichen, bloß durch die Muskulatur wird ein indirekter Reiz vermittelt, diese Kammer arbeitet mit Verspätung, die Reihenfolge der Kontraktion einzelner Muskelbündel ändert sich auch; es entsteht ein atypisches Elektrokardiogramm, das mit der Kurve einer normalen, aber mit Extrasystolen arbeitenden Kammer Ähnlichkeit hat, die allerdings durch Strömungen der alterierten Kammer modifiziert wird. Gut zu beobachten sind die beschriebenen Verhältnisse in McCULLOCH's obiger Abbildung.

Die Aufnahme stammt vom 12. Tage der Erkrankung, sie zeigt die 2. Ableitung. Es handelt sich um ein 12 Jahre altes Mädchen, das eine Rachendiphtherie überstanden hatte. Die elektrokardiographische Diagnose lautet auf totalem aurikulo-ventrikulärem Herzblock. Die drei ersten Komplexe erinnern an die Kurve des Blocks im rechten Bündelschenkel, die zwei letzten Komplexe können dem Block des linken Schenkels zugeschrieben werden. Die beiden mittleren Komplexe sind Übergangsformen, sie haben aber auch mit dem Bilde des Blocks an den Endästen eine gewisse Ähnlichkeit. Die Ausbreitung der Störung überschreitet nach unten die Verzweigungen des Bündels, der Rhythmus der Kammer wird zuerst vom linken Schenkel, dann von beiden Schenkeln zur gleichen Zeit, schließlich vom rechten Schenkel geleitet.

In diesem Fall war die ganze Leitungsbahn unten bis zum Punkte unterhalb der Verzweigung angegriffen, in solchen Fällen pflegt die Führung der Kammer im Schenkel unterhalb des Blocks zu sein. Die Abbildung demonstriert, daß die Leitung des Rhythmus vorerst linkerseits, dann rechterseits lokalisiert ist, d. h. daß die Lage des leitenden Punktes sich von der einen Seite auf die andere verlegt, von einem Schenkel zum anderen wandert. Entsteht der Reiz im linken Schenkel, so entsteht ein Komplex, das an einem Block des rechten Schenkels erinnert, während der im rechten Schenkel entstehende Reiz das Bild des linken Schenkelblocks entstehen läßt. Kommt es zur totalen Destruktion des leitenden

Gewebes, so ist einzusehen, daß der Reiz nicht nur in den Bündeln, sondern auch in den Schenkeln nicht entstehen kann und auch im Schenkel nicht weitergeleitet werden kann (CULLOCH). Die Leitung übernehmen in solchen Fällen untergeordnete Zentren, die in der Kammermuskulatur, im besprochenen Fall zuerst in der linken, dann in der rechten Kammer lokalisiert sind und nach der einen oder anderen Möglichkeit variieren können. Aus welchem Punkt nun der die Kammerkontraktion auslösende Reiz stammen wird, das hängt davon ab, auf welche Phase der Herzrevolution der Reiz stößt. Die Kammer folgt nun eine Zeitlang dem aus diesem Punkt vermittelten Reiz, bis schließlich ein anderer Punkt die Führung übernimmt. Wenn in derselben Zeit mehrere Reize entstehen, dann wirkt wahrscheinlich die Summe der Reize und der Komplex kann mit dem vor der Störung bestandenen Komplex Ähnlichkeit aufweisen. Die in der Kammermuskulatur befindlichen rhythmusleitenden Zentren bringen entweder Extrasystolen oder ventrikuläre Tachykardien zustande, die alle frequenten Kammerkontraktionen entsprechen, da die außerhalb dieses leitenden Gewebes gelegenen Zentren außerstande sind so selten Kontraktionen auszulösen als wie das leitende Gewebe. Wenn man aus dem Elektrokardiogramm auf eine Reizbildung außerhalb der Leitungsbahn in den in die Muskulatur lokalisierten Zentren schließen kann, so kann man auch eine größere oder gar vollkommene Destruktion der Leitungsbahn annehmen, da das leitende Gewebe unter normalen Umständen die Führung nicht übergibt.

Bei der Diphtherie beobachtete MÖNCKEBERG in drei Fällen den Block der Endäste. In solchen Fällen werden die Kontraktionen der betreffenden Kammer langsamer und in veränderter Reihenfolge zu beobachten sein, da die bloß durch indirekten Reiz getroffenen Bündel im Vergleich zur unalterierten Kammer verspäten. Veränderungen erfährt in solchen Fällen der Kammerteil des Elektrokardiogramms; die *R*- und *S*-Zacke ist niedrig und unregelmäßig, ihr Zeitablauf ist länger, die *T*-Zacke kann fehlen, Rhythmus und Profil des *P* bleibt unverändert.

AVIRAGNET und LUTEMBACHER haben die Meinung ausgesprochen, daß das Diphtherietoxin gegenüber dem Reizleitungssystem des Herzens eine spezifische Affinität besitzt, daß das Toxin dieses Systems elektiv angreift. Diese Auffassung erfuhr jedoch von anderen Autoren, wie ROHMER, AMENYOMA, HEILHECKER keine Bestätigung.

Die Läsion des Herzmuskels kann diffus oder circumscripirt sein, letztere kann auf die Wand eines Vorhofes oder einer Kammer lokalisiert sein. *Bei der heutigen Verlaufsart der Erkrankungen müssen wir eigentlich in erster Reihe mit dieser Veränderung rechnen, da diese sozusagen in allen tödlich verlaufenden Fällen vorzufinden ist.*

Welchen Aufschluß gibt uns nun das Elektrokardiogramm bei solchen Veränderungen des Herzmuskels?

GÖNCZY und GYÖRGYI aus der unter der Leitung v. KORÁNYIS stehenden Medizinischen-Klinik (Budapest) nehmen in folgenden Fällen *eine sichere Läsion* des Herzmuskels an: 1. Wenn in der ersten Ableitung, oder zumindest in zwei Ableitungen eine negatives *T* zu finden ist. 2. Wenn im Elektrokardiogramm eine aurikuläre Extrasystole registriert wird. Als *wahrscheinliche Zeichen* einer Myokardläsion gelten ungewöhnlich niedrige Kammerkomplexe in allen

drei Ableitungen. Gespaltene oder knotige *R*- oder *S*-Zacken werden nur mit den oben beschriebenen Zeichen vergesellschaftet als bedeutungsvoll betrachtet.

Im Verlaufe der Diphtherie kann nur das „*passive Überwiegen*“ einer oder der anderen Kammer vorkommen (SKROP), d. h. das Überwiegen einer Kammer

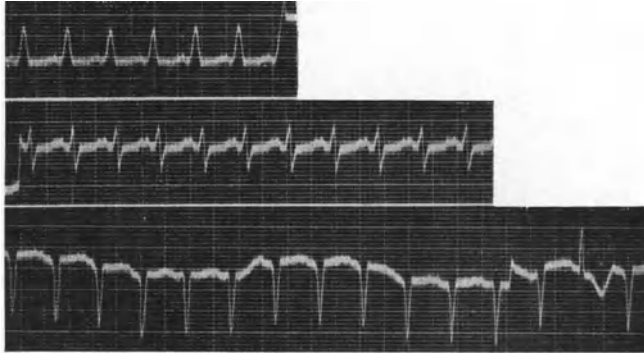


Abb. 48. Überwiegen der linken Kammer, Extrasystolen der rechten Kammer, interventrikuläre Leitungsstörung. (Aus MCCULLOCH.)

kommt durch funktionelle Schwächung der anderen, in ihrer Muskulatur angegriffenen Kammer zustande. Die Form des Elektrokardiogramms ändert sich parallel zu dieser Schwäche, daher kann man aus derselben einen Rückschluß auf den Zustand der Kammer ziehen. Wird die rechte Kammer geschwächt,

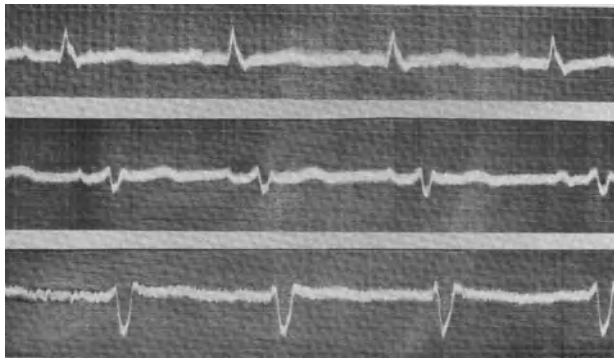


Abb. 49. Passives Überwiegen in der linken Kammer. Störung in der interventrikulären Reizleitung. (v. KISS.)

so erlangt die mit verhältnismäßig normaler Kraft arbeitende linke Kammer das Übergewicht.

CULLOCH sah ein ähnliches Elektrokardiogramm (Abb. 48) bei einem Mädchen mit pharyngealer Diphtherie. Die Aufnahme zeigt im rechten Ventrikel entstandene Extrasystolen mit Überwiegen der linken Kammer, dabei besteht wahrscheinlich auch eine Störung in der interventrikulären Leitung. In der dritten Woche der Erkrankung traten Schlingbeschwerden und Lähmungen der Extremitäten auf, der Puls war filiform, irregulär, die Herzdämpfung überschritt mit 4 cm die Mamillarlinie, die Herztöne waren undeutlich.

Wir selbst beobachteten gleichfalls (Abb. 49) einen interessanten Fall des passiven Überwiegens der linken Kammer in einem Fall von Diphtherie (KISS).

Wird die linke Kammer schwächer, so kommt es zum passiven Überwiegen der rechten Kammer (Abb. 50). Einen ähnlichen Fall beschreibt McCULLOCH bei Diphtherie. Die Aufnahme erfolgte am 25. Krankheitstage, die Komplexe lassen ein Überwiegen der Affinität der rechten Kammer vermuten, die Form des *QRS* und die Veränderung der *T*-Zacke ist möglicherweise Folge einer Leitungsstörung. In diesem Fall ist der Grund des passiven Überwiegens der rechten Kammer wahrscheinlich in linksseitiger intraventrikulärer Leitungsstörung zu suchen.

Welche Kammer auch immer im passiven Übergewicht ist, der Strom der geschwächten Kammer modifiziert den Komplex. Bei passivem Überwiegen (SKROP) kann das Elektrokardiogramm dem Bilde beim Block eines Hissschen

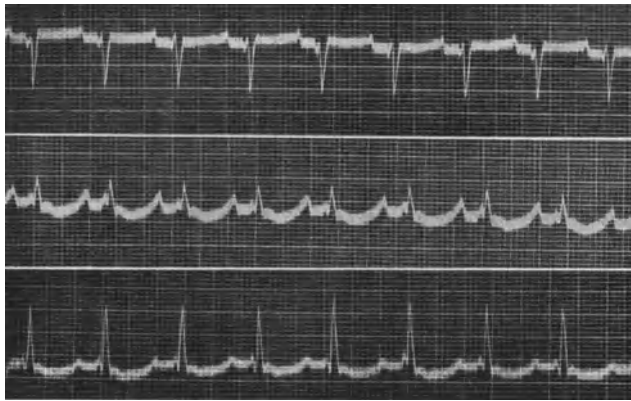


Abb. 50. Passives Überwiegen der rechten Kammer. (Aus McCULLOCH.)

Bündelschenkels ähnlich werden. Die Unterscheidung ermöglichen Serienaufnahmen, da sich beim Block des Hissschen Bündels die in verschiedenen Zeitabschnitten gemachten Aufnahmen einander vollkommen *gleich*, und die Kurven der einzelnen Herzrevolutionen keine Änderungen zeigen, während man, wenn durch Erkrankung des Muskels die Funktion der einen Kammer schwächer wird, in Serienaufnahmen sieht, daß mit der Beanspruchung des Herzens parallel laufende *Änderungen auftreten*.

Findet man bei Diphtheriekranken in zumindest zwei Ableitungen, ganz besonders aber in der 1. und 2. Ableitung eine negative *T*-Zacke, so kann man sicher das Bestehen einer schweren Myokardveränderung annehmen (NATHANSON). Das obige Bild weist auf eine vorgeschrittene anatomische Läsion hin, man kann aller Wahrscheinlichkeit nach das Bestehen einer fettigen Degeneration annehmen.

Beim Diphtheriekranken würden wir die elektrokardiographische *Wahrscheinlichkeitsdiagnose* einer Myokardläsion — als Ergebnis der Untersuchungen v. KISS aus unserem Institute — nicht an zu strenge Bedingungen knüpfen. *Seinen Erfahrungen nach sei man bei sehr niedrigen Kammerkomplexen, bei zumindest in zwei Ableitungen ausgeprägter Verflachung der T- und P-Zacke, besonders bei deren Ausfall, bei Spaltung oder Knotenform des QRS-Komplexes bestehend in*

zumindest zwei Ableitungen, selbst bei Kurven, die nur auf geringgradigem passiven Überwiegen der einen oder andern Kammer hinweisen, auf der Hut. Man versäume nicht, gegebenenfalls selbst jeden Tag Aufnahmen zu machen, denn wenn sich nun diese Wahrscheinlichkeitszeichen häufen, so stelle man die Diagnose einer Myokardläsion auf und man säume nicht, eine energische Therapie einzuleiten und sich auf einen dubiosen Ausgang gefaßt zu machen.

Unsere eben entwickelte Auffassung scheint unsere folgende Beobachtung zu stützen:

R. F., 5 Jahre alter Knabe, wird am 3. Krankheitstag in die Klinik gebracht. Wir finden an beiden Tonsillen, am Zäpfchen, am weichen Gaumen weißlichen Belag. Die bakteriologische Untersuchung ergibt eine Rein-

kultur. Das Zäpfchen, der weiche Gaumen ist ödematös geschwollen, es besteht starker Foetor. Neben diesen angeführten Symptomen weisen auch die übrigen klinischen Zeichen auf eine schwere Diphtherieerkrankung hin. Die Herzdämpfung ist normal, der Puls rhythmisch, klein, die Herztöne sind rein, etwas dumpf, der Blutdruck beträgt 95 mmHg, der Urin ist eiweißhaltig. Im Elektrokardiogramm (Abb. 51) ist die T-Zacke in allen drei Ableitungen kaum wahrnehmbar.

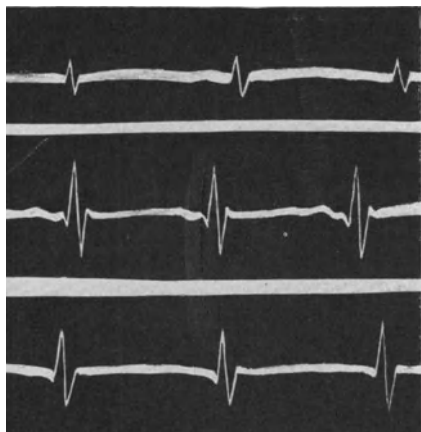


Abb. 51. R. F. am 3. Krankheitstage. (v. KISS.)

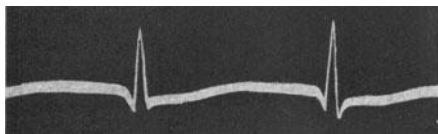


Abb. 52. R. F. III. Ableitung vom 8. Krankheitstage. (v. KISS.)

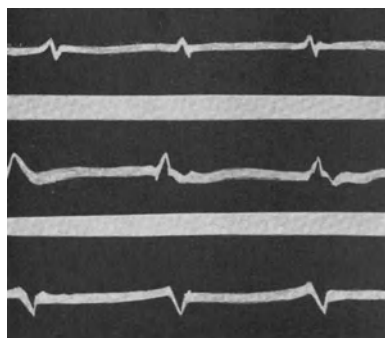


Abb. 53. R. F. am 12. Krankheitstage. (v. KISS.)

Das R ist in der ersten Ableitung etwas niedrig, sonst sieht man keine Abweichung von der Norm. Das Bild bleibt bis zum 8. Krankheitstag unverändert, dann schließt sich an die bisherige Veränderung das Verschwinden der bisher angedeuteten S-Zacke an (Abb. 52).

Zur selben Zeit sinkt der Blutdruck auf 76 mm, die Lebergegend ist druckempfindlich. Die Herzgröße bleibt klinisch unverändert, die Herztöne sind rein, aber dumpf. Am 12. Tag der Erkrankung finden wir in allen drei Ableitungen abnormale Kurven, ein auf totale Muskelinsuffizienz charakteristisches Bild (Abb. 52).

Zur selben Zeit gestaltet sich das klinische Bild folgendermaßen; der Kranke ist bewußtlos, Delirien stellen sich ein, der Puls ist nicht fühlbar, die Herztöne sind dumpf, die Extremitäten kühl. Im Urin ist reichlich Eiweiß. Die Stirne und das Gesicht bedeckt kalter Schweiß, an den unteren Extremitäten zeigen sich Purpura. 4 Stunden nach der Aufnahme tritt der Tod ein. Der Sektionsbefund (Dr. BODON) lautet auf: *Dilatatio cordis totius, degeneratio parenchymatosa gravis myocardi, degeneratio parenchymatosa renum et hepatis, splenitis hyperplastica acuta*. Die histologische Untersuchung des Herzens (BODON) ergibt folgendes: Zwischen den Muskelfasern ist eine ausgesprochene, stellenweise diffuse, an anderen Stellen

wieder mehr herdförmige Zelleninfiltration. Die infiltrierenden Zellen sind zumeist Lymphocyten und granuliert Zellen, zerstreut sind aber auch vereinzelte polymorphkernige Leukocyten zu beobachten. An Stellen größerer Herde sieht man entweder überhaupt keine Muskelfasern oder stellenweise wenige aufgeblähte Querstreifung zeigende Fasernreste. In den größeren Herden sieht man neben den beschriebenen Zellarten, als Ausdruck der beginnenden Vernarbung, junge Fibroblasten und ein von feinen Bindegewebsfasern gebildetes Netz. Die diffuse Infiltrierung schiebt die Herzmuskelfasern auseinander, die Zellkerne und die Querstreifung der Herzmuskelfasern bleiben gewöhnlich wohl erhalten. Am mit Sudan II gefärbten Frierpräparat sieht man segmentweise angeordnete feine Fetttröpfchen als Ausdruck der fettigen Degeneration, ein Bild, das dem sog. „Tigerherzen“ entspricht. Fett ist in kleinen Tröpfchen auch in zahlreichen granulierten Zellen nachweisbar.

Nicht zu bezweifeln ist, daß die histologisch gefundene, schwere Veränderung des Herzmuskels durch Wirkung des Diphtherietoxins entstanden ist, viel schwerer ist aber anzunehmen, daß sich das Toxin *während der Krankenhausbehandlung* an die spezifischen Zellen des Herzens verankert hatte, da dem Kranken in der betreffenden Zeit 150 000 Antitoxineinheiten zugeführt wurden. Man wird wohl mit jener Annahme das Richtige treffen, daß der krankhafte Prozeß während der ersten drei Krankheitstage begonnen hat, die der Kranke ohne ärztliche Behandlung im Privathaus zugebracht hat. Dieser Prozeß dürfte bereits bei der Einlieferung des Kranken eine gewisse muskuläre „Dysfunktion“ (KISS) verursacht haben, deren elektrokardiographischer Ausdruck zweifellos die in allen drei Ableitungen kaum sichtbare *T-Zacke* sowie in der 1. Ableitung die auffallend niedrige *R-Zacke* war. Die oben beschriebenen elektrokardiographischen Zeichen hat man also bei der Diphtherie als Zeichen der muskulären „Dysfunktion“ zu betrachten; man warte mit der Diagnose nicht solange, bis man z. B. die Kurve vom 12. Krankheitstage zu sehen bekommt, zu dieser Zeit ergibt ja schon die einfache klinische Untersuchung — ohne irgendwelchen besonderen Hilfsmittel — die richtige Diagnose.

GÖNCZY und GYÖRGYI prüften bei 60, aus dem Krankenhaus genesen entlassenen Kindern den Herzzustand, das Elektrokardiogramm zeigte in 13% kein normales Myokard, trotzdem am Herzen im Krankenhaus nichts Abnormes beobachtet werden konnte.

Beim Diphtheriekranken sind *Arhythmien* kein zu selten beobachtendes Ereignis. Die Differentialdiagnose und klinische Bewertung dieser Arhythmien ist ohne Elektrokardiogramm eine ganze besonders schwere, ja fast unlösbare Aufgabe. Über die Gruppen der Arhythmien, die durch Störungen der Reizleitung verursacht sind, sprachen wir bereits weiter oben, hier müssen wir also auf diese Gruppe nicht mehr zurückgreifen, wie bereits erwähnt, ist ihre Diagnostik mittels Elektrokardiographie keine allzu schwere Aufgabe.

Da mehrere Fachleute den übrigen Arhythmieformen im Verlaufe der Diphtherie wichtige prognostische Bedeutung zumessen, wollen wir hier näher auf diese Frage eingehen.

Die Arhythmien lassen sich, die oben ausführlich behandelten Leitungsstörungen ausgenommen, in folgende Gruppen teilen:

1. Die Ursache der Arhythmie ist die Änderung der chronotropen Funktion des Sinus,
2. die Befreiung von Reizzentren zweiter und dritter Ordnung von hemmenden Einflüssen des Sinus,

3. Vorhofflimmern und Flattern, Kammerflimmern.

Zur ersten Gruppe gehören die *Sinusalrhythmen*, zur zweiten die *Extrasystolen*, die *Nodusleitung*, die *extranodale Leitung* und die *Bündelleitung*. Die dritte Gruppe bleibt wegen ihrer Anfechtbarkeit eine separate Gruppe.

Die *Sinusalrhythmen* entstehen wie auch der Name besagt, aus dem Sinus. Da nur die chronotrope Funktion verändert ist und die übrigen Funktionen unverändert bleiben, wird die Funktion des Herzens dem normalen entsprechen; den Rhythmus leitet der Sinus, der Reiz geht aber nicht rhythmisch aus, so daß sich die einzelnen Herzrevolutionen in ungleichen Abständen folgen. Das Elektrokardiogramm zeigt abgesehen davon, daß die Distanz $T-P$ von wechselnder Größe ist, nichts Krankhaftes. Jede Herzpartie folgt dem Sinus und am Elektrokardiogramm ändert sich weder die Distanz $P-R$ noch die $R-T$; der Reiz kommt bloß abwechselnd früher oder später aus dem Sinus. Die Sinusalrhythmen können regelmäßig oder unregelmäßig von tachykardischem oder bradykardischem Typus sein. Zu dieser Gruppe gehört auch die respiratorische Arrhythmie. Viele Autoren zählen auch die aus dem Sinus ausgehenden Extrasystolen in diese Gruppe, diese Möglichkeit wurde aber noch nicht allseitig anerkannt.

SMITH sah bei Diphtheriekranken in 65% eine Sinusalrhythmie sich entwickeln. Bei einem gewissen Prozentsatz der Kranken bleibt diese im Beginn der Erkrankung beobachtete Sinusalrhythmie einige Tage nach Zufuhr des Antitoxins aus. HUTINEL macht darauf aufmerksam, daß die Frequenz der Pulsschläge erst später zur Norm zurückkehrt als wie die Temperatur, auf die Wichtigkeit der Bradykardie wiesen bereits TRAUBE und NAUNYN hin.

Befreiung von Reizzentren zweiter und dritter Ordnung (Heterotopenzentren), von hemmenden Einflüssen des Sinus. Jedem beliebigen Punkte des Herzens ist die Fähigkeit eigen (TAWARA-Knoten, HISScher Bündel, ein beliebiger Punkt der Kammermauer) im Falle eines Reizes, der kraft seiner Intensität die hemmenden Einflüsse des Sinus überwältigt, selbst einen Reiz zu bilden, der dann ins ganze Herz weitergeleitet wird; wenn nun dieser Reiz das Herz nicht im refraktären Stadium antrifft, wird dieser Extrareiz eine Kontraktion auslösen, die wir *Extrasystole* nennen.

Die Extrasystolen kommen vor: 1. *Vereinzelte* (isolierte oder sporadische Form); 2. *Gruppenweise*, a) in unregelmäßigen Gruppen, b) regelmäßig nach je 2—3—4 normalen Systolen gruppiert, c) in Attacken, wenn zwischen Reihen von Extrasystolen kein normaler Puls vorkommt. 3. *Mit anderen Arrhythmien vergesellschaftete Extrasystolen*.

Im Verlaufe der Diphtherie beobachteten Extrasystolen AVIRAGNET und LUTEMBACHER, HUME, GÖNCZY und GYÖRGYI, HECHT, MC CULLOCH, KISS u. a.

Nach dem Orte der Entstehung teilt man die Extrasystolen ein:

1. *Aurikuläre Extrasystolen*. die wieder in folgende Unterabteilungen zerfallen:

- a) supraaurikuläre Extrasystolen,
- b) juxtaaurikuläre Extrasystolen,
- c) infraaurikuläre Extrasystolen.

Die *supraaurikuläre* Extrasystole entsteht in der oberen Partie des Vorhofs, das P kann positiv sein, der Komplex $QRST$ ist normal. Die *juxtaaurikuläre*

Extrasystole entsteht in den mittleren Teilen des Vorhofs, das *P* kann fehlen, *QRST* ist normal. Bei der *infraaurikulären Extrasystole* beginnt die Vorhofskontraktion im unteren Abschnitt des Vorhofs, das *P* ist negativ, *QRST* ist normal. Das normale Bild des Kammerkomplexes ist aber bei obigen Arten von Extrasystolen keine absolute Regel; das *T* zweigt sich manchmal verändert, mitunter ist auch das *R* vollkommen atypisch. Beim Diphtheriekranken beobachtete HECHT in diese Gruppe gehörende Extrasystolen mit verändertem Kammerkomplex (Abb. 54, 55).

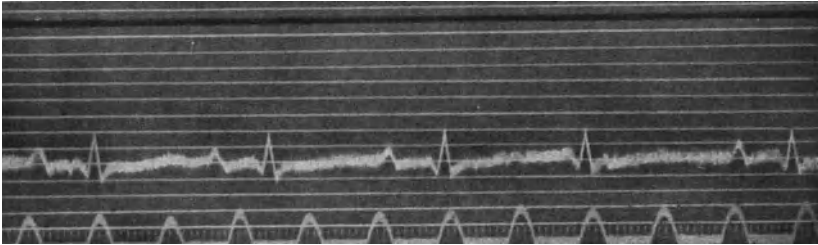


Abb. 54. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

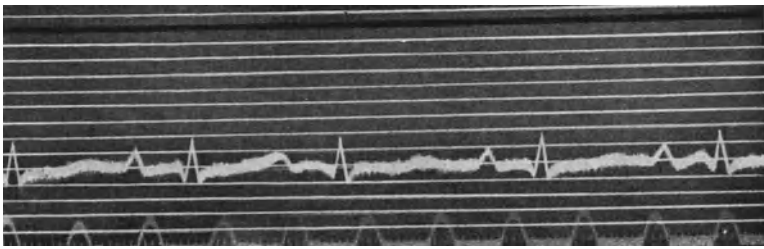


Abb. 55. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

Diese Bilder stammen vom 15. Krankheitstage eines 6 Jahre alten Kindes. Im Verlaufe der Erkrankung traten Nephritis, Gaumenlähmung, Herzdilatation, Galopprrhythmus und Aspirationspneumonie auf. Am 35. Tag der Erkrankung trat der Tod ein.

2. Die nodalen Extrasystolen zerfallen in:

- a) supranodale Extrasystolen,
- b) juxtanodale Extrasystolen,
- c) infranodale Extrasystolen.

Der Komplex *QRST* ist gewöhnlich normal bei den nodalen Extrasystolen, das *P* ist negativ und folgt gewöhnlich dem *S*, oft fehlt auch das *P*.

3. Ventrikuläre Extrasystolen können in jedem beliebigen Punkt der Kammer entstehen. Der in der einen Kammer entstehende Reiz kann auch auf die andere Kammer übergreifen, recht selten aber auf die Vorhöfe. Der Kammerkomplex des Elektrokardiogramms ist immer deutlich verändert. Zu dieser Gruppe gehört auch die Störung, bei der die Führung des ganzen Herzens vom TAWARA-Knoten übernommen wird (nodale Leitung). In diesem Falle verzweigt sich der im

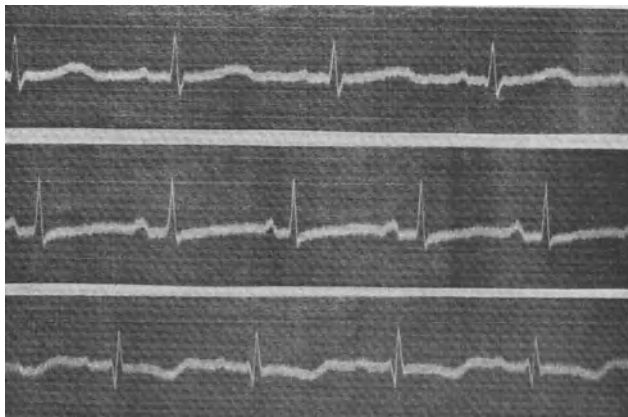


Abb. 56. Sch. Gy. am 5. Krankheitstag. (v. Kiss.)

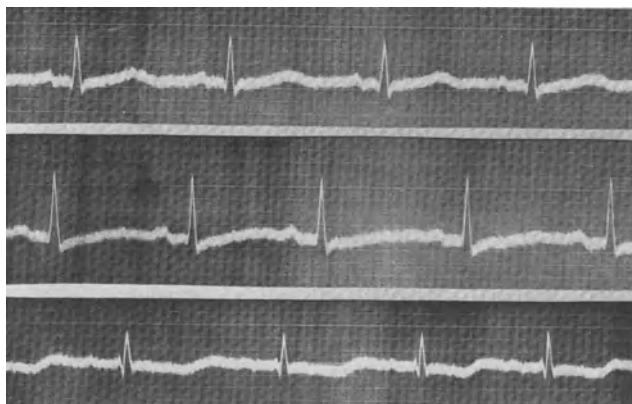


Abb. 57. Sch. Gy. am 7. Krankheitstag. (v. Kiss.)

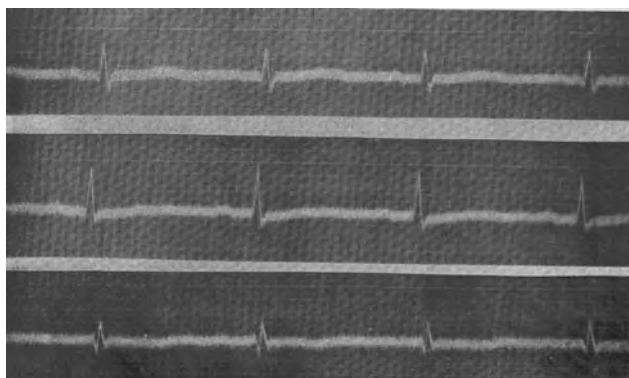


Abb. 58. Sch. Gy. am 8. Krankheitstag. (v. Kiss.)

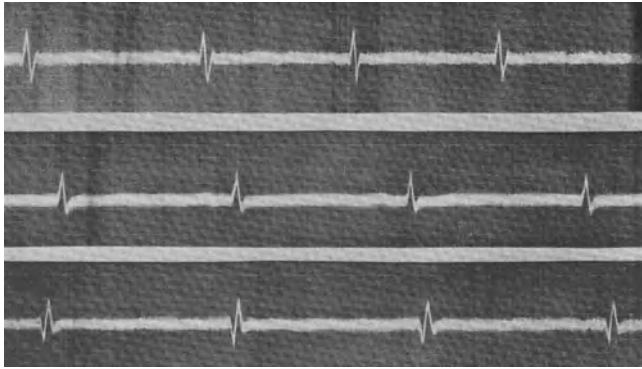


Abb. 59. Sch. Gy. am 9. Krankheitstag. (v. KISS.)

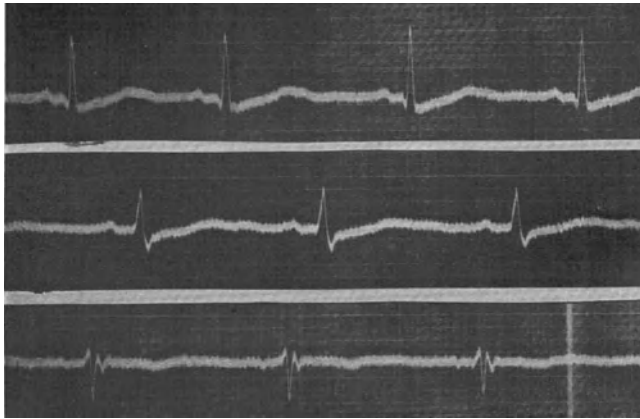


Abb. 60. Sch. Gy. Aufnahme am 11. Krankheitstag. (v. KISS.)

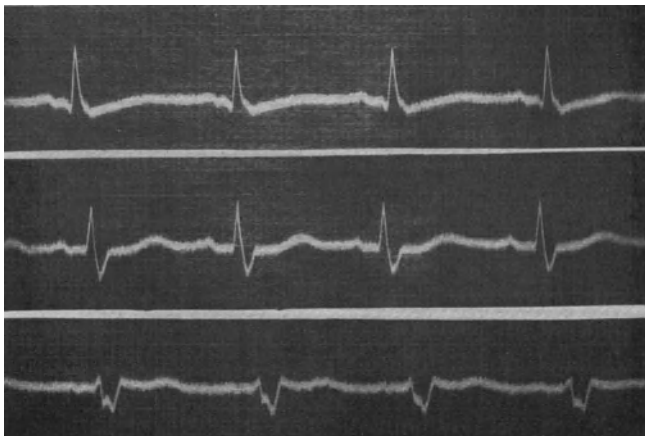


Abb. 61. Sch. Gy. am 12. Tage der Erkrankung. (v. KISS.)

Nodus entstehende rhythmische Puls und wird aufwärts zum Vorhof und abwärts zur Kammer geleitet und nun werden in der zeitlichen Reihenfolge der Ankunft

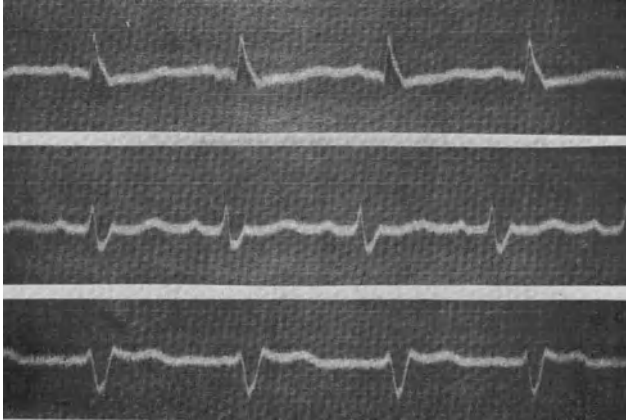


Abb. 62. Sch. Gy. am 14. Krankheitstag. (v. KRSS.)

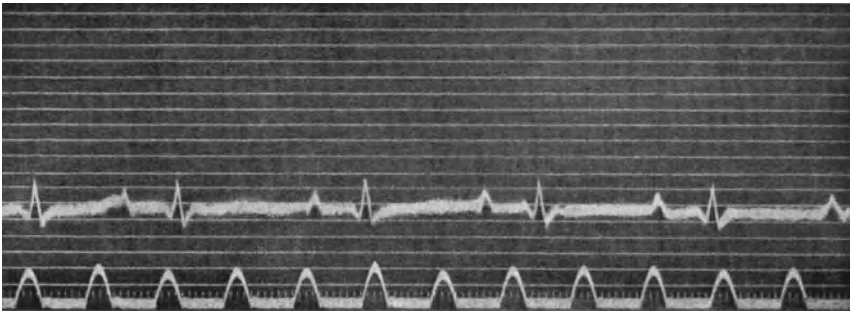


Abb. 63. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

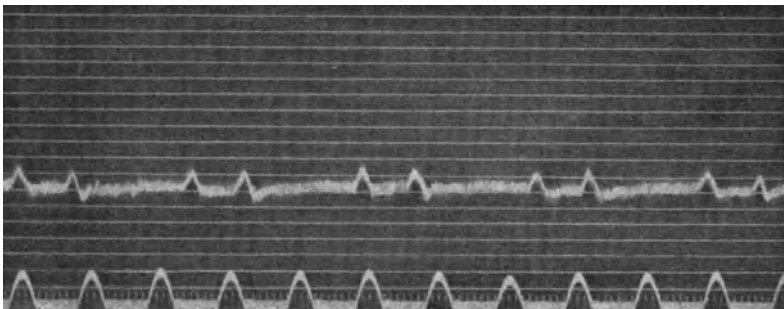


Abb. 64. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

der Impulse Kontraktionen ausgelöst. Die elektrokardiographische Kurve beginnt mit normal geformtem Kammerkomplex, das *P* ist negativ und steht zwischen *S* und *T*.

Herzflattern und *Herzflimmern* beobachteten PRICE und I. MACKENZIE bei der Diphtherie. Das Wesen des Vorhofflatterns ist die partielle Tachykardie der Vorhöfe; die Kammerkontraktionen erfolgen zur selben Zeit, nur viel seltener. Das Flimmern ist durch viel frequentere Wellen von kleiner Amplitude gekennzeichnet.

Nach HUTINEL gestaltet sich *die Prognose der Diphtherie* sehr ernst, sobald Herzstörungen auftreten. Kann man beim diphtheriekranken Kinde auf elektrokardiographischem Wege Läsionen des Herzmuskels (siehe weiter oben, bei der diagnostischen Einleitung) feststellen, so hat man die Prognose, wie das aus den in der Budapester Kinderklinik gesammelten Erfahrungen von KISS hervorgeht, auch dann ernst zu stellen, wenn diese Veränderungen bloß geringgradig sind; falls nun diese Veränderungen bei der nächsten Aufnahme zunehmen, d. h. wenn man auf Progredienz der *Dysfunktion* des Herzens schließen kann, so stelle man eine ungünstige Prognose auf. Die Richtigkeit dieser Annahme illustriert unsere folgende Beobachtung:

Sch. Gy., 5 Jahre alter Knabe, findet am 5. Tage seiner Erkrankung Aufnahme in die Klinik, zu dieser Zeit entspricht das Krankheitsbild in jeder Beziehung der malignen Diphtherie. Auf beiden Tonsillen, auch auf das Zäpfchen sich ausbreitender, dicker, schmieriger, grünlicher Belag, intensiver Foetor ex ore. Die Halslymphknoten sind geschwollen. Das Gesicht leichenblaß, die Extremitäten kühl. Der Puls ist kleinwellig, 108 in der Minute, die Herzöne sind rein, der Blutdruck 95 mm Hg. Die Herzdämpfung normal. Im Urin ist reichlich Eiweiß. Wir geben 20 000 Antitoxineinheiten intravenös, 30 000 intramuskulär, letztere Dosis wird nach 2 Stunden wiederholt. Im Elektrokardiogramm fehlt das *T*, in der 1. Ableitung, in der dritten ist *T* zweiphasig, die erste Phase ist negativ (Abb. 56).

Am folgenden Tag, dem 6. Tag der Erkrankung ist die Membran unverändert, das gestern noch sehr intensive Ödem der Tonsillenregion und des Zäpfchens hat etwas nachgelassen, der intensive Foetor besteht noch, der Puls ist filiform, der Blutdruck ist 90 mm. Im Urin reichlich Eiweiß. Der Appetit ist leidlich. Wir geben abermals 25 000 Antitoxineinheiten intramuskulär. In der 1. Ableitung erscheint das *S* am 7. Krankheitstage nicht mehr so deutlich als wie in der vorangehenden Aufnahme, weniger deutlich ist auch *Q* in der 3. Ableitung (Abb. 57).

Am 8. Krankheitstag löst sich die Membran von einigen Partien der Tonsillen und von dem Zäpfchen ab. Das *Allgemeinbefinden ist ziemlich gut*. Der Urin ist eiweißhaltig. Man gibt 10 000 Antitoxineinheiten subcutan, 3mal täglich 10 Tropfen Cardiazol per os. Im Elektrokardiogramm ist *P* in der 1. und 2. Ableitung kaum wahrnehmbar, es verschwindet in der dritten Ableitung, *R* ist in allen Ableitungen weniger deutlich, nun ist auch *T* in der 1. Ableitung kaum wahrnehmbar (Abb. 58).

Am 9. Krankheitstage sinkt der Blutdruck auf 85 mm, Uvula und Tonsillen sind fast frei von Belag, das Allgemeinbefinden bessert sich etwas. 1 cm Epherit subcutan. Außer dem Komplex *QRS* fast keine Abweichung, höchstens das etwas weniger deutliche *P* (Abb. 59).

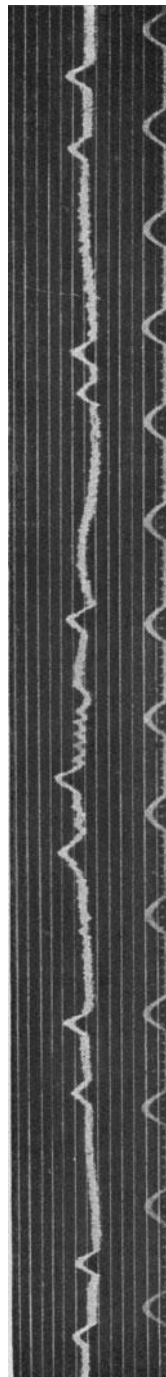


Abb. 65. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

Am 11. Tag der Erkrankung hat der Kranke einen Blutdruck von 98 mm, die Herzdämpfung ist nach oben und nach rechts etwas breiter. Wir geben 3mal täglich Epherit-tabletten. Das Elektrokardiogramm läßt auf passives Überwiegen der linken Kammer schließen (Abb. 60).

Der 12. Tag der Erkrankung trifft einen scheinbar Genesenden mit gutem Allgemeinbefinden; der Kranke setzt sich auf, er spielt, zeichnet, nimmt reichlich Nahrung zu sich. Der Blutdruck beträgt 85 mm Hg. Das klinische Bild würde zu Hoffnung berechtigen, man verspricht sich eine bessere Prognose, das Elektrokardiogramm zeigt aber eine weitere Verschlimmerung des Herzens, es tritt die Funktionsstörung der Endäste des Leitungssystems auf (Abb. 61).

Der Verlauf der nächsten Tage bekräftigt die schlechte Prognose des Elektrokardiogramms. Am 14. Tag seiner Erkrankung ist der Kranke sehr matt, äußerst blaß, es stellt sich wiederholt Erbrechen ein, der Blutdruck sinkt auf 75 mm. Aus dem Elektrokardiogramm liest man die Zeichen der progredierenden muskulären Dysfunktion (Abb. 62). 12 Stunden nach der Aufnahme tritt der Tod ein.

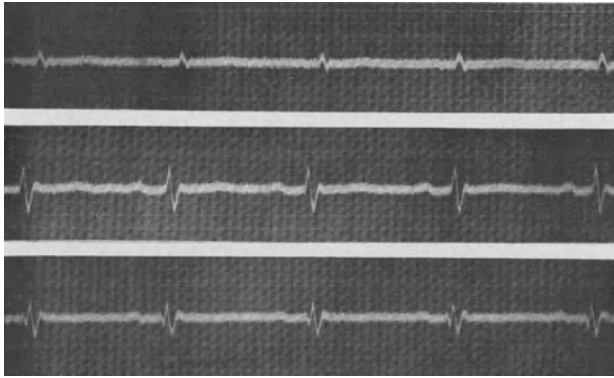


Abb. 66. B. M. am 4. Krankheitstag. (v. Kiss.)

Die Sektion ergibt: Dilatatio gravis totius cum degeneratione parenchymatosa myocardii, degeneratio parenchymatosa renum et hepatis.

Eine wie im obigen Fall verlaufende progressive Verschlimmerung des Elektrokardiogramms im Verlauf einer Diphtherie beobachtete HECHT (Abb. 63, 64, 65), seine ersten Aufnahmen fallen aber nicht in die früheste Zeit der Erkrankung, demgemäß zeigen bereits die ersten Abbildungen ganz ausgesprochene Veränderungen.

Die derart langsame Progredienz der Veränderungen ist natürlich nicht immer der Fall, daraus folgt, daß man nicht immer Gelegenheit hat, den Prozeß sukzessive elektrokardiographisch zu verfolgen. Entweder wird der Kranke zu spät ins Krankenhaus gebracht, oder aber nimmt die Krankheit einen zu raschen Verlauf. Die Prognose wird aber auch in solchen Fällen durch das Elektrokardiogramm ganz ausschlaggebend unterstützt. Als Beispiel wollen wir unsere folgende Beobachtung anführen.

B. M., 10 Jahre altes Mädchen, wird wegen klinisch als mittelschwer imponierende Rachendiphtherie am 4. Krankheitstage in die Klinik aufgenommen. Das Herz zeigt klinisch keine Veränderung, die Herzdämpfung ist nicht vergrößert, die Herztöne rein, normal akzentuiert, der Blutdruck zeigt den Wert von 100 mm Hg, der Puls ist ziemlich gefüllt, 120 in der Minute. Trotz des nicht allzu beunruhigenden klinischen Bildes stellten wir, durch das Elektrokardiogramm ermahnt, eine reservierte Prognose auf.

Die Aufnahme zeigt bereits zu dieser Zeit Veränderungen, die auf eine gewisse Dysfunktion des Herzens hinwiesen (Abb. 66): *T* fehlt in einer Ableitung, *R* ist in der 1. und 3. Ableitung

auffallend niedrig, nach 4 Tagen melden sich klinische Symptome, die die auf das Elektrokardiogramm fußende dubiose Prognose zu bekräftigen beginnen, es stellt sich Erbrechen ein, der Urin wird eiweißhaltig, der Puls leicht unterdrückbar, der Blutdruck 95 mm, die Lippen sind cyanotisch, die Herzdämpfung verbreitert. Die nächste Aufnahme zeigt eine

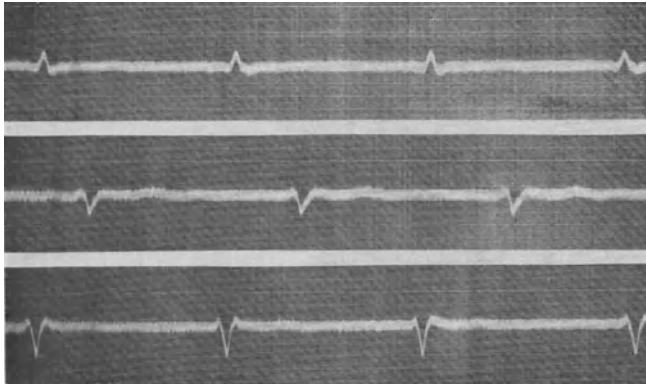


Abb. 67. B. M. am 8. Krankheitstag. (v. KISS.)

auffallende Progression der Dysfunktion der Herzens; passives Überwiegen der linken Kammer, *P* fehlt in allen 3 Ableitungen, *T* in der 1. und 3., in der 2. ist *T* kaum angedeutet (Abb. 67). Wir stellten eine absolut schlechte Prognose auf und unter den Zeichen der zunehmenden Herzschwäche stirbt das Kind tatsächlich zwei Tage später.

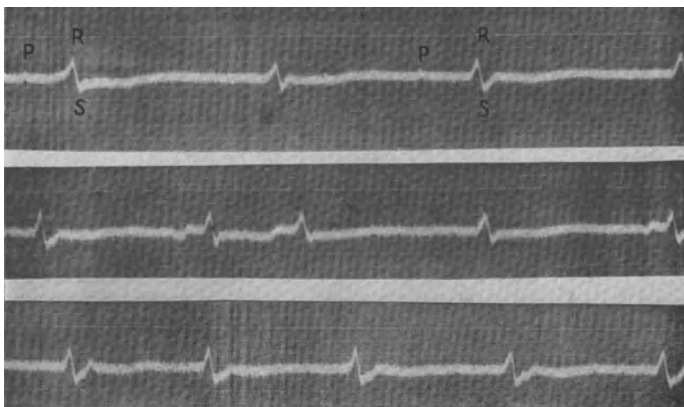


Abb. 68. S. A. am 15. Tage der Erkrankung. (v. KISS.)

Es gibt Fälle, in denen der Kranke in solchem Zustand in die Klinik gebracht wird, daß schon eine Aufnahme zur Aufstellung der dubiosen Prognose genügt, der Ausgang ist in solchen Fällen gewöhnlich tödlich. Als Beispiel führen wir folgende Beobachtung an:

S. A., 8 Jahre altes Mädchen, überstand vor zwei Wochen eine Vulvitis diphtheritica, sie wurde mit 10 000 Antitoxineinheiten geimpft. Bei der Aufnahme tragen die Eltern vor, daß das Kind seit einem Tage plötzlich über Bauchschmerzen klagt, bleich ist und Herzklopfen empfindet. Bei der Aufnahme finden wir einen Blutdruck von 65 mm, auffallende Blässe, die Herzdämpfung ist vergrößert, an der Spitze hört man ein systolisches Geräusch, der

Puls ist kleinwellig, das Kind fühlt sich äußerst schwach. Das Elektrokardiogramm (Abb. 68) zeigt auffallend niedrige Zacken in allen Ableitungen, das *P* und *T* fehlt, hie und da sieht man Zeichen der Dysfunktion der Endäste des Leitungssystems und der Extrasystolen.

Am folgenden Tag ist der Puls nicht mehr zu fühlen, die Blässe, Cyanose und Schwäche nehmen zu, am selben Tage Exitus. Der *Sektionsbefund* lautet: Dilatatio cordis totius, degeneratio parenchymatosa myocardii.

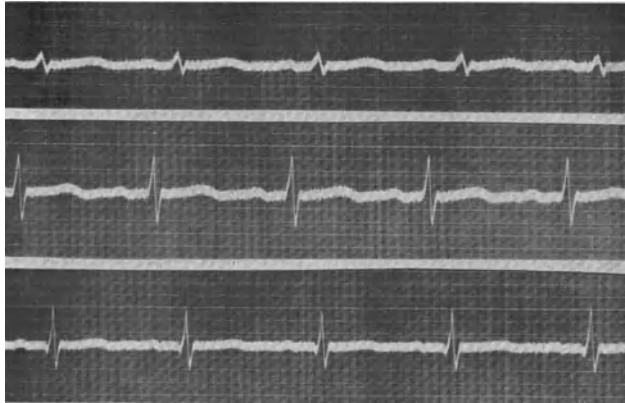


Abb. 69. R. E. am 2. Krankheitstag. (v. KISS.)

Im Gegensatz zu obigen traurigen Fällen gibt es auch solche, bei welchen trotz der bestehenden Veränderung die Serienuntersuchungen eine fortschreitende Besserung des Herzzustandes erkennen lassen; die pathologischen Zeichen



Abb. 70. R. E. am 4. Tage der Erkrankung. (v. KISS.)

verschwinden sukzessive und man ist mit Hilfe des Elektrokardiogramms in der Lage einen günstigen Ausgang vorherzusagen. NATHANSON beschrieb 5 solche Fälle. Als gutes Hilfsmittel bewährt sich auch das Elektrokardiogramm in Fällen, wo der bisher beruhigende Zustand des Kindes plötzlich dem klinischen Bilde des seit MARFAN als „*Syndrome secondaire de la diphthérie maligne*“ benannten Bilde Platz macht. *Ergibt das Elektrokardiogramm in solchen Fällen ein verhältnismäßig normales Bild, so kann man selbst bei sehr alarmierenden klinischen Symptomen eine günstigere Prognose aufstellen.*

Wir beobachteten auch solch einen Fall:

R. E., 6 Jahre altes Mädchen, wurde am 2. Krankheitstage in die Klinik gebracht. An beiden Tonsillen war dicker Belag. Das Elektrokardiogramm (Abb. 69) zeigt in der ersten Ableitung ein knotiges und niedriges *R*, in der 3. Ableitung ist das *T* etwas verflacht, der

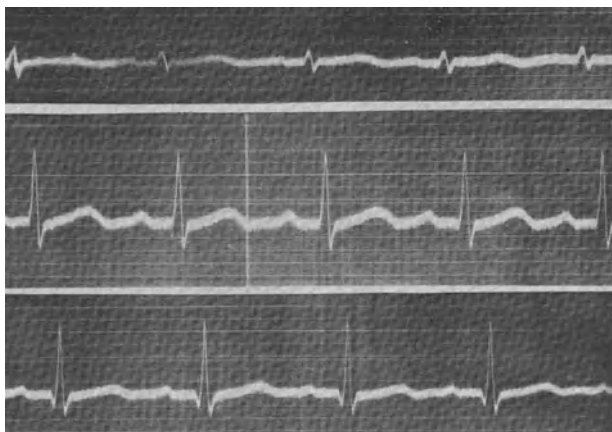


Abb. 71. R. E. am 7. Krankheitstag. (v. KISS.)

Anfangsteil des aufsteigenden Schenkels des *R* ist etwas gebrochen. All diese Zeichen deuten auf eine mäßige Dysfunktion des Herzens. Nach 2 Tagen stellt sich plötzlich große Unruhe, Blässe und gestörtes Sensorium ein.

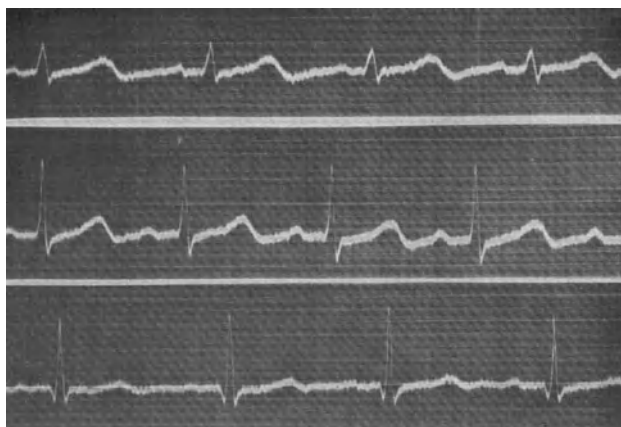


Abb. 72. R. E. in der 7. Woche der Erkrankung. (v. KISS.)

Der Puls ist sehr frequent, kaum zu fühlen, leicht zu unterdrücken, der Urin ist eiweißhaltig, die Kranke ist appetitlos, Brechreiz stellt sich ein. Wir haben das erschreckende Bild der bei der Diphtherie vorkommenden Herzstörung vor Augen. Die zur selben Zeit gemachte Aufnahme zeigt jedoch keine fortschreitende Verschlimmerung des Herzzustandes (Abb. 70).

Das *R* ist in der 1. Ableitung etwas knotiger, in der 2. Ableitung ist *T* etwas flacher, in der 3. kaum wahrnehmbar. Auf Grund dieser zweiten Aufnahme betrachteten wir die Verschlimmerung des Zustandes *nicht als so hochgradig*, die Prognose nicht in dem Maße dubios,

als dies ohne Elektrokardiogramm, einfach aus dem klinischen Bilde geboten gewesen wäre. Dieser Meinung gaben wir auch den verzweifelten Eltern gegenüber Ausdruck. 2 Tage lang

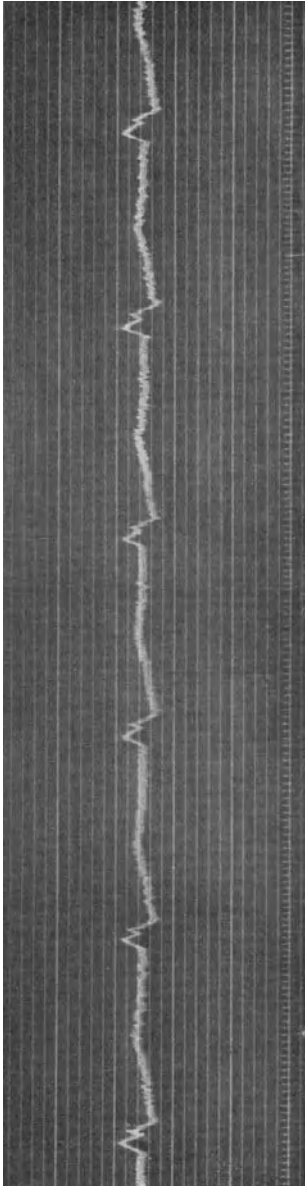


Abb. 73. F. Z. am 10. Krankheitstag. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

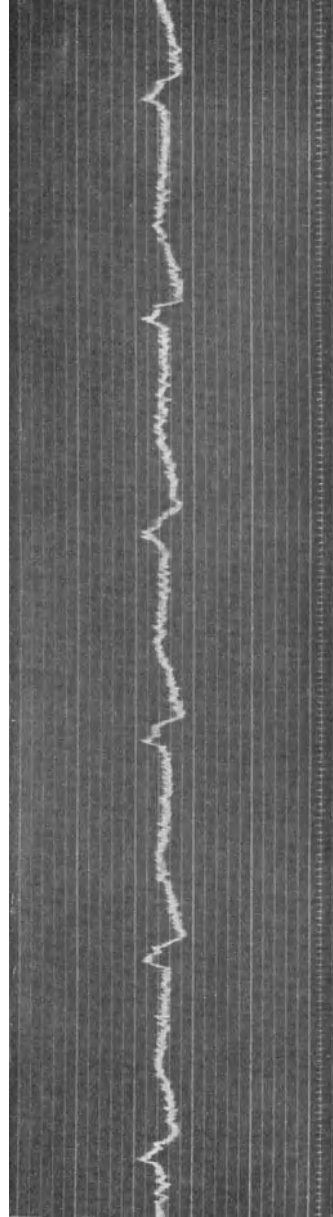


Abb. 74. F. Z. am 12. Krankheitstag. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

bestand das schwere klinische Bild, der dritte Tag brachte eine Besserung des klinischen Gesamtbildes; der Puls wurde kräftiger, der Brechreiz verschwand, *es erschien ein diffuses Serumexanthem*. Das Elektrokardiogramm zeigt eine auffallende Besserung der Funktion des Herzens (Abb. 71).

In der 2. und 3. Ableitung sind die Schwankungen sehr deutlich, die *P*- und *T*-Zacke ist ausgeprägt, bloß in der 1. Ableitung ist *R* noch auffallend niedrig und knotig. Die nächsten

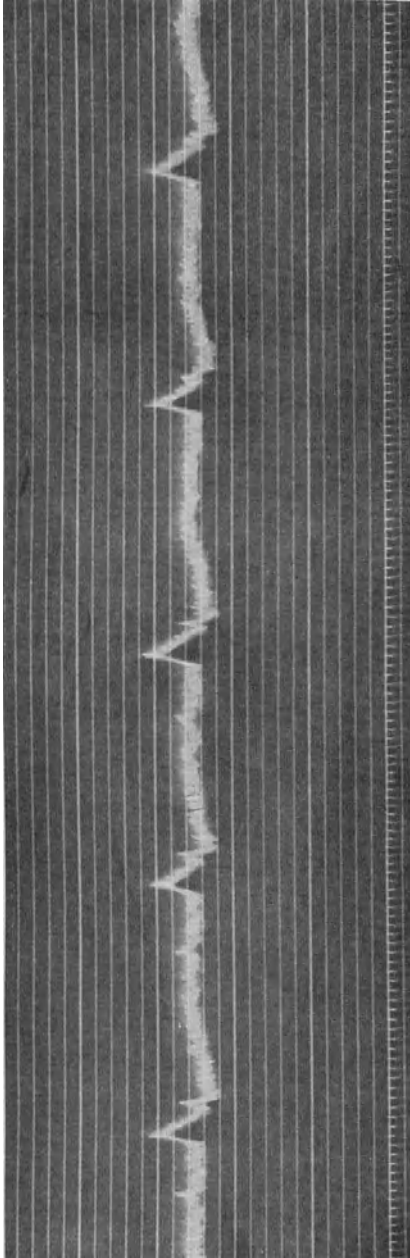


Abb. 75. F. Z. am 13. Krankheitsstag. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

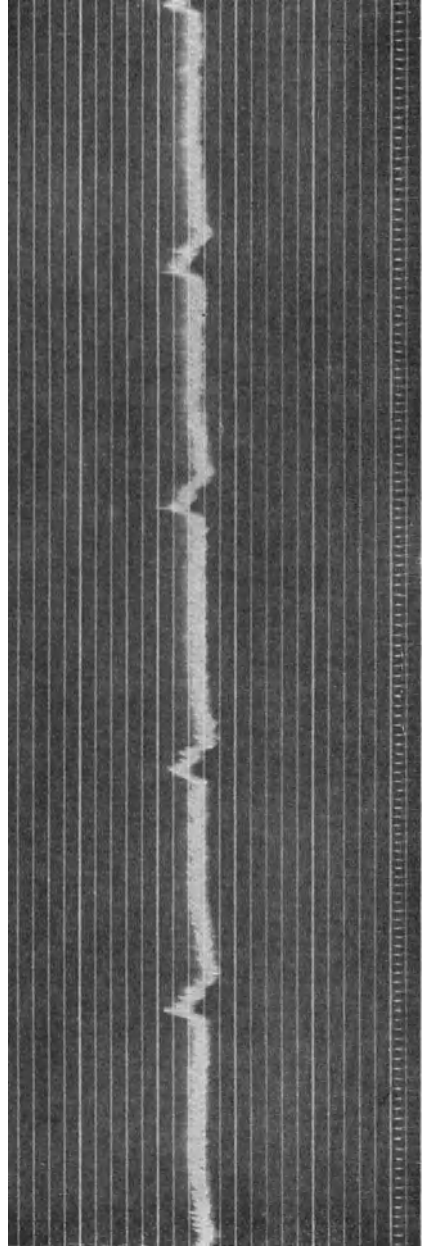


Abb. 76. F. Z. am 13. Krankheitsstag. (Aus HECHT, Erg. inn. Med. 11.)

4 Tage bringen weitere Besserung, die 1. Ableitung beginnt ebenfalls zur Norm zurückzukehren. Klinisch vollkommen genesen verläßt das Kind in der 7. Woche das Krankenhaus. Zu dieser Zeit ist auch die 1. Ableitung (Abb. 72) dem normalen Bilde recht nahe gerückt.

Zweifellos können auch solche Kranken genesen, deren Prognose sowohl elektrokardiographisch wie nach dem klinischen Bilde beurteilt, eine schlechte war. Über einen derartigen Fall berichtet HECHT:

F. Z., 7 Jahre altes Kind, meldet sich am 6. Krankheitstage. Der Belag breitet sich über beide Tonsillen, das Zäpfchen, die hintere Rachenwand, selbst der weiche Gaumen sind belegt.

*Der Urin ist bereits bei der Aufnahme eiweißhaltig. Am 10. Krankheitstag ist der Puls kaum tastbar. Am Elektrokardiogramm ist *R* breit und niedrig, *P* fehlt (Abb. 73, 74, 75, 76).*

Nach zwei Tagen ist die Kurve kaum verändert, aber es stellt sich Lähmung des weichen Gaumens ein.

*Am 13. Krankheitstage läßt sich eine beträchtliche Herzdilatation nachweisen. Am Elektrokardiogramm ist *R* noch immer breit, aber *P* ist in der 1. Ableitung wieder wahrnehmbar (Abb. 77). Der Kranke genas trotz der geschilderten schweren Symptome. Nach drei Monaten ist das Elektrokardiogramm vollkommen normal.*

Es ist auch jene Möglichkeit vorhanden, daß der krankhafte Prozeß des Herzens eine Zeitlang progrediert, diese Progression ist auch elektrokardiographisch nachweisbar, dann wird aber — wahrscheinlich als Folge der antitoxischen Therapie — die weitere Schädigung durch das gebundene Toxin ausgeschaltet, durch intravenös zugeführte Traubenzuckerlösung werden günstige Ernährungsbedingungen geschaffen, schließlich tritt eine Wendung zum Besseren in dem wegen seiner Progredienz als schwer imponierenden Prozeß ein. Im nächsten Elektrokardiogramm verschwinden sukzessiv die bisher sich immer vermehrenden, krankhaften Zeichen, die Kurve wird normal, der Kranke geht der Genesung entgegen. Als Beispiel führen wir folgende lehrreiche Kurve an.

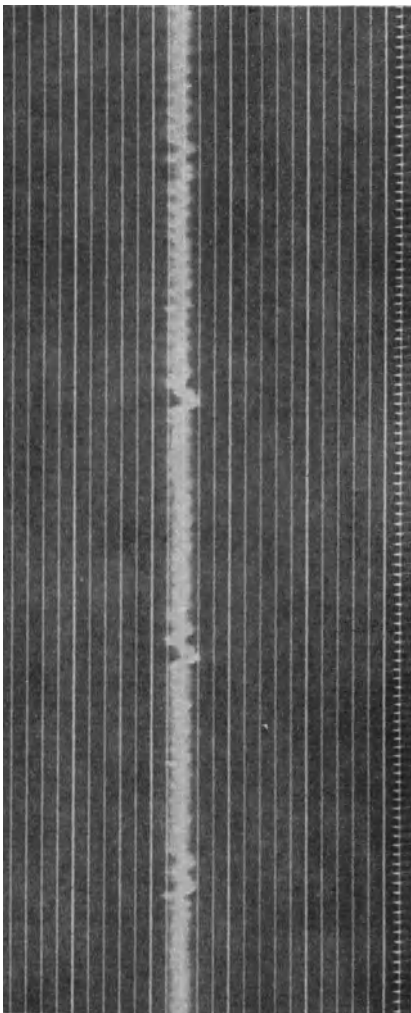


Abb. 77. F. Z. am 13. Krankheitstag. (Aus HECHT, *Erg. inn. Med.* 11.)

L. M., 4½ Jahre altes Mädchen, wird am 2. Krankheitstag in die Klinik aufgenommen. An beiden Tonsillen findet man einen ein wenig sulzig durchtränkten, dicken Belag, etwas dumpfe Herztöne, im Urin ist reichlich Eiweiß. Das Elektrokardiogramm gibt folgende Bilder (Abb. 78):

*Das *T* ist in allen 3 Ableitungen zweiphasig, in der 2. Ableitung ist der aufsteigende Schenkel *R—s* dicker. Der Komplex *QRS* zeigt in der 3. Ableitung kein normales Profil. Am folgenden Tag ist der Puls kaum tastbar, die Extremitäten kühl, es tritt große Unruhe auf, das Kind erbricht. Bei entsprechender Therapie tritt in 2 Tagen eine bedeutende Besserung ein, aber das Elektrokardiogramm (Abb. 79) zeigt noch am 8. Tag eine Dysfunktion des Herzens.*

Drei Tage nach dieser Aufnahme zeigt das Elektrokardiogramm statt weiterer Verschlimmerung eine deutliche Besserung, durch diese ermuntert, stellen wir eine günstige Prognose (Abb. 80).

Nach 30 Tagen Krankenhauspflege genas das Kind.

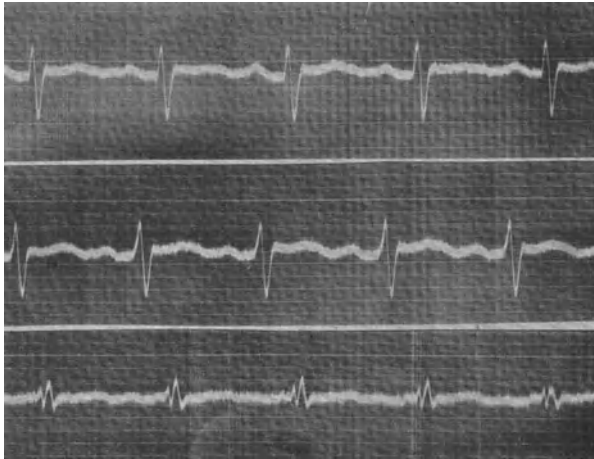


Abb. 78. L. M. am 2. Krankheitstag. (v. KISS.)

Aus dem Elektrokardiogramm lassen sich auch auf das spätere Schicksal des Kindes Schlüsse ziehen. Diese Ansicht scheint MC CULLOCHs folgende Beobachtung zu stützen.

Ein 5 Jahre altes Kind wurde nach Abklingen einer pharyngealen Diphtherie, wegen plötzlich aufgetretener Dyspnoe, Mattigkeit und Bauchschmerzen am 23. Krankheitstage

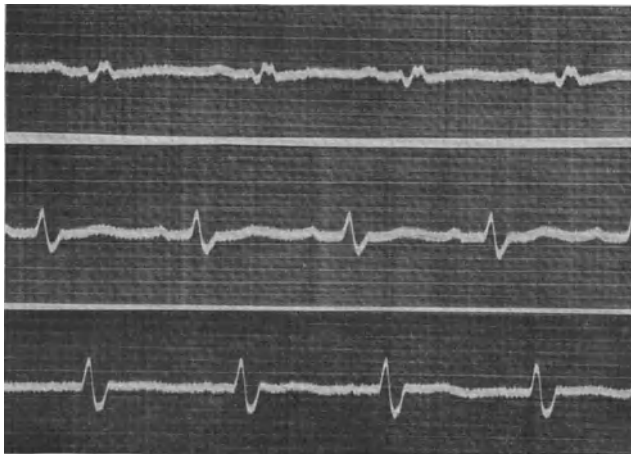


Abb. 79. L. M. am 8. Krankheitstag. (v. KISS.)

ins Krankenhaus geliefert. Die Dyspnoe war so hochgradig, daß man eher auf das Vorliegen einer Bauchveränderung chirurgischer Natur als auf Herzstörung zu denken geneigt war. 12 Stunden nach dem Auftreten der Abdominalschmerzen ist der Puls frequent, kräftig.

Geräusche sind nicht wahrnehmbar, die Herzdämpfung ist bedeutend nach links verbreitert. Bald nachher stellt sich Cyanose ein, die Leber ist vergrößert, der Puls kann nicht mehr gezählt werden.

Das Elektrokardiogramm (Abb. 81) zeigt eine hochgradige Störung des Herzens. Die Reizleitung ist sowohl in der Kammer, wie auch in den Vorhöfen gestört (höchstwahrscheinlich



Abb. 80. L. M. am 11. Krankheitstag. (v. KISS.)

durch eine Myokardläsion). Abnorme Ventrikelkomplexe werden registriert, die weder auf den Block eines Bündels, noch auf das Überwiegen einer Kammer charakteristisch sind. Man findet eine aurikuläre Arrhythmie, wahrscheinlich durch häufige, vorzeitige aurikuläre Kontraktionen, die einzeln oder gruppenweise erscheinen, verursacht. In einigen Abschnitten der Kurve wird

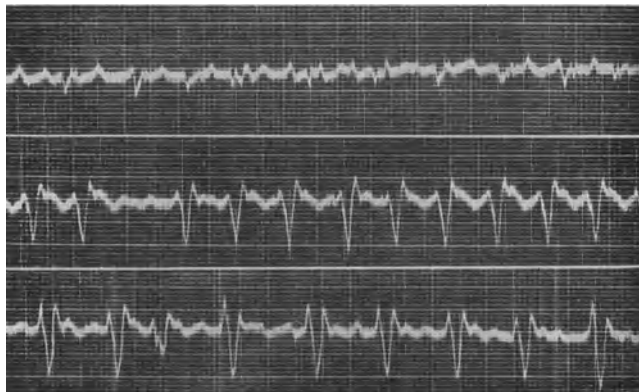


Abb. 81. McCullochs Abbildung vom 24. Krankheitstage.

die Leitung durch jene aurikulären Punkte übernommen, von welchem die Extrasystolen ausgehen; an diesen Kurventeilen verändert nun obiger Punkt den Rhythmus. Unter der Kontrolle der normalen Leitung betrug die Pulsfrequenz 117 in der Minute, als diese an den aurikulären Punkt abgetreten wurde, erhöhte sich die Frequenz auf 153 Schläge in der Minute. Der nächste Tag brachte auffallende Veränderungen; die Herzdämpfung und die Leber sind

kleiner geworden. An der Herzspitze war ein Ton, es konnte nicht entschieden werden, welcher gespalten. Am 30. Tag der Erkrankung sind die Herzgrenzen normal, die Leber nicht mehr palpabel und nicht empfindlich. Am Elektrokardiogramm (Abb. 82) ist die Knotenform der R-Zacke verschwunden, man findet ein mäßiges Übergewicht der rechten Kammer. Auffallend ist die in allen Ableitungen negative T-Zacke. Das Kind wurde aus dem Krankenhaus entlassen, da klinisch überhaupt keine Störung nachgewiesen werden konnte und das Allgemeinbefinden nichts zu wünschen übrig ließ. 3 Wochen später starb das Kind plötzlich nach geringer Bewegung.

In diesem Fall konnte die spätere schlechte Prognose aus der in allen drei Ableitungen negativen T-Zacke zweifellos aufgestellt werden, da dieser Befund trotz klinisch negativem Untersuchungsergebnis die Dysfunktion des Herzens kundgibt.

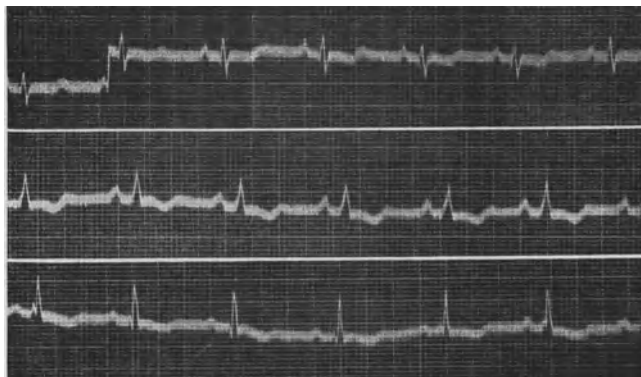


Abb. 82. Mc CULLOCHS Abbildung vom 30. Tage der Erkrankung.

Man kann den Schluß ziehen, daß bis nach dem Abklingen einer Diphtherie das elektrokardiographische Bild nicht zu normalen Komplexen zurückkehrt, eine übermäßige geistige oder körperliche Überanstrengung des Kranken zu wider-raten ist. Dem elektrokardiographischen Befund kommt daher auch bei der Bestimmung des Entlassungstermins, der Festlegung der Weisungen für die weitere Rekonvaleszenz usw. eine sehr große Bedeutung zu.

F. Der klinische Wert der bakteriologischen Untersuchung.

Der klinische Wert der bakteriologischen Untersuchung wird bei uns nicht selten unterschätzt, in Amerika scheinen die praktischen Ärzte oft in das konträre Extrem zu verfallen. Wenigstens schreiben SEARS, sowie BEVERLEY und MURRAY, daß ein erheblicher Teil der Todesfälle darauf zurückzuführen sei, daß auf das Resultat der bakteriologischen Untersuchung stets gewartet und bei negativem Ergebnis nie geimpft wird.

Durch ein solches Vorgehen kann natürlich der Wert der bakteriologischen Untersuchung ernstlich diskreditiert werden, es kann doch die Diagnose keiner einzigen Krankheit an ein gewisses, bestimmtes Symptom gebunden werden, andererseits besitzt ja doch jede Laboratoriumsuntersuchung die Bedeutung eines Symptoms, bei der Diphtherie allerdings eines *sehr wichtigen* Symptoms. Jeder klinisch als Rachendiphtherie imponierende Fall, jede Stenose, bei der

eine diphtherische Erkrankung nicht absolut sicher auszuschließen ist, somit wohl die überwiegende Mehrzahl der Fälle von Laryngitis subglottica acuta bzw. der Grippelaryngitis soll ohne Säumen geimpft werden. Tritt dagegen z. B. bei einem an Varicellen, an Stomatitis aphthosa usw. erkrankten Kind Heiserkeit auf, hören wir in der Anamnese, daß das Kind schon wiederholt an Pseudocroupanfällen laboriert hatte, so wird man schon mit der Serumimpfung zurückhaltender sein können und evtl. die Therapie von dem Resultat der bakteriologischen Untersuchung abhängig machen können. Dies soll überhaupt nur dann geschehen, wenn man sicher ist, daß 24 Stunden Zeitverlust keine üblen Folgen haben kann. Es sind dies Fälle, bei denen der klinische Befund im allgemeinen eher *gegen* Diphtherie spricht, aber die konfluierende Tendenz, die mehr ins Graue spielende Farbe der Follikeln, der etwas ätzende Charakter des Nasensekrets, das Erscheinen von fibrinösen Auflagerungen auf der Wundfläche dennoch den Verdacht einer eventuellen Diphtherie erwecken. Sei der Verdacht ein noch so geringer, so ist die Vornahme der bakteriologischen Untersuchung unbedingt zu erfordern. In der Regel werden am nächsten Tag klinischer und bakteriologischer Befund übereinstimmen. Fällt der bakteriologische Befund negativ aus, obwohl die klinischen Symptome eher für Diphtherie sprechen, so seien letztere maßgebend, im entgegengesetzten Fall, positiver bakteriologischer Befund, eher gegen Diphtherie sprechende Symptome, kann die bakteriologische Untersuchung wiederholt werden, doch ratsamer ist auch diesmal Serum anzuwenden. Bei richtigem Vorgehen wird das Abwarten des Resultats der bakteriologischen Untersuchung in der Regel einen negativen Befund ergeben. In der Literatur der letzten Jahre finden wir häufig den Einwand, daß die gegenwärtig übliche Methodik der bakteriologischen Untersuchungen auf Diphtheriebacillen zu häufig positive Resultate ergibt und den Kliniker in irriger Weise beeinflußt, und zwar einerseits infolge der vielen Bacillenträger, die ja an den verschiedensten banalen Affektionen erkranken können, andererseits weil ohne Untersuchung der Tierpathogenität, Säurebildung, fakultativen Anaerobiose usw. keine entsprechende Distinktion zwischen echten Diphtheriebacillen und den verschiedenen Diphtheroiden möglich sei. Von seiten der Praktiker können wir gerade gegensätzliche Behauptungen vernehmen, bei klinisch sicherer Diphtherie erhielten sie einen negativen Laboratoriumsbefund.

Über unsere eigenen diesbezüglichen Erfahrungen können wir folgendes sagen: Das direkte Strichpräparat hat den Vorteil, innerhalb weniger Minuten fertig zu sein. *Leider ist der Strich sehr oft verdächtig, aber selten sicher positiv.* Die NEISSERSche Doppelfärbung ist ja eigentlich nur bei Untersuchung der auf dem LÖFFLERSchen Nährboden gewachsenen Kultur wirklich verwertbar, so daß ein Mangel der bipolaren Färbung Diphtherie nicht mit Sicherheit ausschließt, andererseits hat NEISSER selbst betont, daß, wenn wir auf Diphtherie verdächtige Stäbchen im direkten Abstrich, sei es in typischer Anordnung sehen, der Befund nur dann als sicher positiv zu deuten ist, falls das Gros derselben bipolare Färbung aufweist, nicht aber dann, falls zwischen zahlreichen diphtheroiden Stäbchen vereinzelt auch bipolar gefärbte sichtbar sind. GINS und FORTNER hatten zur leichteren Unterscheidung der Diphtheriebacillen von den übrigen Corynebakterien in der Kultur das Tuschverfahren empfohlen. In meiner Klinik angestellte Versuche diese Methode bei direkten Strichpräparaten verwenden zu können, ergaben keine befriedigenden Resultate. Die eigentlich maßgebende

Methode der bakteriologischen Untersuchung auf Diphtheriebacillen bleibt daher — wie dies auch KLEINSCHMIDT, LEREBOLLET bzw. GÜTFELD hervorheben, — die *kulturelle Untersuchung* und diese entspricht auch den Anforderungen der Praxis, sobald wir nicht außer acht lassen, daß die Basis der Anwendung des LÖFFLERSchen Nährbodens jene Tatsache bildet, daß auf demselben die in die Corynegruppe gehörenden Bacillen rascher wachsen, als wie die sonstigen Mikroorganismen und daß in einer bestimmten Phase der Entwicklung, dessen Optimum nach L. HEIM 9—18 Stunden Bebrütung im Thermostat bildet, die echten Diphtheriebacillen bei der NEISSERSchen Doppelfärbung die ERNST-BABESSchen Körnchen aufweisen, während bei den übrigen Corynebakterien in dieser Zeit keine bipolare Färbung sichtbar ist. Nach unseren Erfahrungen wird die obere Grenze des erwähnten Zeitraumes nicht immer streng eingehalten, was zu Fehlresultaten führen kann. Bei einzelnen Fällen maligner Diphtherie fiel uns auf, daß nach 18 Stunden die Kultur ein negatives Resultat ergab, besichtigten wir aber die Kulturen schon nach 6—9 Stunden, so erhielten wir einen positiven Befund. Es scheint daher die Möglichkeit zu bestehen, daß bei diesen mit erheblichem Gewebszerfall einhergehenden Fällen die Bakterienflora des Rachens selbst innerhalb des optimalen Zeitraums die Entwicklung der Diphtheriebacillen unterdrücken kann. Es empfiehlt sich daher bei solchen Fällen schon nach 6—9 Stunden einen Abstrich zu machen und bei negativem Befund die Untersuchung nach etwa 18 Stunden zu wiederholen. Eine weitere Quelle irrtümlich negativer Befunde sind Entnahme des Untersuchungsmaterials bald nach Spülung mit desinfizierenden Lösungen oder von membranfreien Stellen der Rachengebilde. Jene Tatsache, daß der LÖFFLERSche Nährboden keine sichere Unterscheidung zwischen typischen virulenten und typischen aber avirulenten Diphtheriebacillen ermöglicht, und daß ausnahmsweise selbst bei Innehaltung aller Kautelen auch diphtheroide Polarkörperchen aufweisen können, sowie daß ein positiver Befund manchmal eigentlich eine banale, nicht diphtherische Erkrankung bei einem Bacillenträger bedeutet, spielt bei der Differentialdiagnostik der *Rachen- und Kehlkopffaffektionen* in der Praxis eigentlich nur eine akademische Rolle. Der Wert der Methode würde nur dann ein problematischer sein, wenn tatsächlich bei sicherer Diphtherie nicht selten ein negativer Befund vorkommen würde.

Es muß hier betont werden, daß es sehr vielerlei Krankheitsbilder gibt, die klinisch als echte Diphtherie imponieren können. Es gibt Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokkenanginen mit Pseudomembranbildung (WOODY und KOLMER, BERT und RISER, DENIG, H. GLASER), ja selbst Influenzabacillen können scheinbar diphtherische Belege hervorrufen (P. SCHMIDT). Auch die PLAUT-VINCENTSche Angina präsentiert sich nicht immer in der allgemein bekannten ulceromembranösen Form, sondern es kommen gar nicht selten diphtheroide und lacunäre Formen (TARNOW) vor, die eigentlich nur durch den negativen Befund auf Diphtheriebacillen und positiven Befund auf Spirillen und Fusiformen erkennbar sind. Fügen wir noch die Agranulocten- und Monoctenanginen, die lymphatischen, myeloischen und aleukischen Leukämien, die tuberkulotischen, syphilitischen, apthösen, herpetischen, durch Pilze (Aktinomykose, Soor usw.), Fremdkörper, Laugenverätzung oder Tonsillektomien hervorgerufenen Tonsillenveränderungen hinzu, die alle gelegentlich selbst dem erfahrensten Kliniker einen diagnostischen Irrtum unterlaufen lassen

können, so läßt sich sagen, daß man einen etwaigen negativen bakteriologischen Befund bei einer scheinbar sicheren Diphtherie nicht ohne weiteres stets als irrig betrachten kann, sondern man erwäge lieber erst sorgfältig, ob nicht etwa die klinische Diagnose einer Revision bedürftig ist. Nehmen wir ferner in Betracht, daß die neueren Erfahrungen entschieden in dem Sinne sprechen, daß ein beträchtlicher Teil aller diphtherischer Infekte in atypischer Form, als follikuläre oder lacunäre Tonsillitis verläuft oder in dieser Form beginnt um dann nachträglich einen ernsten Charakter anzunehmen, so darf man es nicht als Übertreibung betrachten, wenn in den letzten Jahren viele gewissenhafte Ärzte es sich zum Prinzip gemacht haben, lieber zu oft, als wie zu selten die bakteriologische Untersuchung heranzuziehen. Allerdings sind es gerade diese Fälle, bei denen kein richtiger Verdacht auf Diphtherie besteht, sondern die Möglichkeit einer Rachendiphtherie nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen ist, bei denen man nicht blindlings Serum einspritzen soll, sondern wo man auf den bakteriologischen Befund 24 Stunden warten darf.

Mit Recht macht NEISSER darauf aufmerksam, daß verlässliche Resultate nur in einem auf Diphtherieuntersuchungen ständig eingerichteten Betrieb zu erwarten seien. „Die richtige Diphtheriediagnose in schwierigen Fällen, und das sind gerade Fälle, bei denen die Diphtheriediagnose auch ärztlich von Bedeutung sein kann — ist davon abhängig, daß der ganze Untersuchungsbetrieb dauernd darauf eingestellt ist und mit vollster Sicherheit funktioniert. Sie hängt von der Güte des Nährbodens ebenso ab, wie von der der Farben, von der richtigen Temperatur des Brutschrankes und dergleichen, ganz abgesehen von der Erfahrung des Untersuchers.“ Die Bedeutung der öffentlichen Untersuchungsstellen kann nicht genug gewürdigt werden, doch stimmen wir vollkommen mit RITTER überein, wenn er betont, daß trotz der glanzvollen Leistungen zentraler Untersuchungsämter, klinische und bakteriologische Diagnose eng zueinander gehören. In jedem allgemeinen Krankenhaus, in jeder Kinder- und Säuglingsanstalt muß die Möglichkeit einer raschen und absolut zuverlässigen Untersuchung auf Diphtheriebacillen gegeben sein. Es gehören dazu bakteriologisch geschulte Assistenten, die nicht nur auf Grund „ad hoc gegebener Instruktionen“ arbeiten (RITTER). In derartigen, mit klinischen Abteilungen in engem Kontakt stehenden Laboratorien bildet der fortwährende Vergleich des klinischen und des bakteriologischen Befundes eine außerordentlich wertvolle gegenseitige Kontrolle beider Untersuchungsmethoden. Will man erreichen, daß die bakteriologische Untersuchung auf Diphtheriebacillen in der Praxis allgemein populär werde, so genügt nicht, daß die entsprechenden Utensilien zur Entnahme und Einsendung des Untersuchungsmaterials überall kostenlos zur Verfügung stehen, sondern, es muß auch dafür gesorgt werden, daß der Befund möglichst rasch d. h. innerhalb 24 Stunden dem Praktiker zur Verfügung gestellt werde (L. LANGSTEIN). Dies ist nur mittels dezentralisierter, leicht erreichbarer Untersuchungsstellen mit Abend-, sowie Sonn- und Feiertagsdienst, sowie entsprechender postalischer Vorschriften über Vorzugsbeförderung erreichbar (RITTER). Auch wissenschaftliche Gründe sprechen für die Dezentralisierung, damit das Material je rascher in die Untersuchungsstelle gelangt und der Zeitraum zwischen Entnahme und Verarbeitung desselben kurz sei (V. GUTFELD). VAN RIEMSDIJK hatte festgestellt, daß am üblichen Wattebausch die Diphtheriebacillen infolge verhältnismäßig sehr rasch eintretender Eintrocknung leicht zugrunde gehen können

und empfiehlt daher, daß der Wattebausch nach erfolgter Entnahme des Untersuchungsmaterials in einem mit Pferdeserumagargel gefüllten Röhrchen transportiert werde. RITTER schreibt: „Denn es ist zu bedenken, daß der Wattebausch nicht immer alles aufnimmt, was er soll, und wiederum nicht alles hergibt, was er enthält.“ Es müßte deshalb unseres Erachtens in Erwägung gezogen werden, ob es nicht richtiger wäre, so wie dies die New-Yorker Vorschrift (1894) tat, auch dafür Sorge zu tragen, daß mit LÖFFLERSchem Nährboden gefüllte Röhrchen in allen Apotheken erhältlich seien, so daß die Ärzte überall in der Lage wären unmittelbar am Krankenbett — evtl. lieber mit der Platinöse — das Material auf den Nährboden zu verimpfen und den beimpften Nährboden in das Untersuchungsamt einzusenden. Nach den Erfahrungen an meiner Klinik ergibt eine in jeder Hinsicht lege artis ausgeführte Untersuchung bei *Rachendiphtherie* in nahezu 100% ein positives Resultat. In den Jahren 1920—1928 fiel an einem Material von 812 Rachendiphtherien die erste bakteriologische Untersuchung bloß bei 4,8% negativ aus, auffallenderweise kamen die meisten negativen Befunde in den Jahren 1920/21 vor, vielleicht handelte es sich doch um durch Influenza verursachte konfluierende Tonsillitiden. Bei Larynxdiphtherie ohne Rachenveränderungen ist das Resultat schon etwas weniger günstig, wir erhielten unter 109 Fällen 26mal ein negatives Resultat. Eine Verbesserung wäre hier durch unmittelbare Entnahme des Untersuchungsmaterials aus dem Kehlkopf mittels direkter Laryngoskopie erreichbar, nachdem aber eine mechanische Perturbierung des Kehlkopfes zu rein diagnostischen Zwecken wohl kaum begründet erscheint, wird man sich auf einen Versuch durch Reizung des Kehlkopfeinganges Hustenreiz auszulösen und hierdurch aus dem Kehlkopf Untersuchungsmaterial gewinnen zu können, beschränken müssen. Sehen wir im Abstrich einer Kultur nur vereinzelte bipolar gefärbte Stäbchen, so heben wir dies im Befund entsprechend hervor, die Entscheidung, ob es sich um Erkrankung an Diphtherie handelt, muß dem Kliniker überlassen werden.

Bei klinisch auf Diphtherie *der Nase, der Bindehaut, der Haut oder der Wunden verdächtigen Personen*, sowie bei Untersuchungen auf *Bacillenträger*, wäre es sehr oft erwünscht, je rascher über die *Virulenz* der gefundenen Bacillen eine zuverlässige Aufklärung zu erhalten, denn bekanntlich erweisen sich bei diesen Fällen nicht selten, bei den Nebenbacillenträgern sogar sehr häufig, die am LÖFFLERSchen Nährboden in morphologischer Hinsicht vollkommen typischen Bacillen im Tierversuch als gänzlich avirulent (KRUSE, CONRADI usw.) Sowohl in therapeutischer Hinsicht, wie in bezug auf etwaige Isolierungsmaßregeln würde eine rasche Virulenzbestimmung oft die Vermeidung überflüssiger, wissenschaftlich unbegründeter, häufig in materieller oder moralischer Hinsicht nachteiliger Anordnungen bedeuten. Es ist deshalb von verschiedenen, besonders amerikanischen Autoren (FORCE und BEATTY, SMILEY und PEARCY, GILLS und CHEN u. a.) empfohlen worden, die Virulenzbestimmung ohne Isolierung und Reinzüchtung der Diphtheriebacillen durch vergleichende intracutane Verimpfung der *primären, unreinen „Rohkultur“* an passiv immunisierte bzw. ungeschützte Meerschweinchen zu bestimmen. In Europa berichteten KALMYKOWA und GLUSMANN über gute Resultate und auch TEICHMANN und ZIHOVSKY fanden die Intracutan-Schnellmethode für brauchbar. Demgegenüber kann nach OKELL und PARISH bei diesem Verfahren das Vorhandensein spärlicher virulenter Bacillen bei Bacillenträgern

übersehen werden, bei den klinisch sicheren Fällen erübrigt sich die Virulenzbestimmung, da bei diesen Kranken fast stets virulente Bacillen angetroffen werden. BASCHENIN und dessen Mitarbeiter gelang es nur ausnahmsweise Zusammenhänge zwischen dem Nachweis von virulenten Bacillen beherbergenden Bacillenträgern und dem Auftreten von Erkrankungen festzustellen. Trotz Bacillenträger blieben Erkrankungen aus und andererseits kamen Krankheitsfälle auch dort vor, wo in der Umgebung keine virulenten Bacillen gefunden wurden. Sie werfen die Frage auf, ob die Ursache in den Mängeln der Intracutanmethode oder aber darin zu suchen sei, daß unsere Vorstellungen über die Bedeutung der Bacillenträger nicht richtig sind. Jedenfalls wären weitere Untersuchungen über die praktische Bedeutung der Virulenzbestimmung wünschenswert, wobei auch jene Frage noch eine endgültige Klärung benötigt, ob die Virulenz im Tierversuch und beim Mensch sich stets gleichsinnig verhält (S. MEYER).

VIII. Die Behandlung der Anämien¹.

Von

J. VON BOROS-Budapest.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		635
I. Einleitung		659
II. Allgemeiner Teil		660
A. Versuch einer Gruppierung der Anämien zwecks einer einheitlichen therapeutischen Indikationsstellung		660
B. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung		672
III. Spezieller Teil		687
A. Die kausale Therapie		687
Anhang: Die Splenektomie		691
B. Die medikamentöse Therapie		692
1. Das Eisen		692
2. Das Arsen		704
3. Die Lebertherapie		709
Anhang: Die Magentherapie		730
C. Sonstige therapeutische Bestrebungen		734
1. Die Bluttransfusion		734
2. Verschiedene therapeutische Versuche		737

Literatur.

- ABDERHALDEN, E.: Über Assimilation des Eisens. Beziehungen des Eisens zur Blutbildung. *Z. Biol.* **39** (1900).
- ACHARD, CH. et M. HAMBURGER: L'opotherapie hépatique par voie parenterale dans le traitement des anémies graves. *Presse méd.* **1930 II**.
- ADLER, H. F., SINEK u. F. REIMANN: Untersuchungen über Beziehungen der Dünndarm-Colibesiedlung und der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. *Klin. Wschr.* **50** (1929).
- ALDER, A.: Eine klinische Methode der Blutkörperchenvolumenbestimmung. *Z. klin. Med.* **88** (1919).
- *Schweiz. med. Wschr.* **50**, Nr 31 (1920).
- Einige prinzipielle Bemerkungen zur Behandlung der Anämien. *Schweiz. med. Wschr.* **53**, Nr 31 (1923).
- Beitrag zur Kenntnis der Anämien in der Schwangerschaft. *Z. Geburtsh.* **87** (1924).
- Schwangerschaftsanämie. *KRAUS-BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Ergänzungsband I*, S. 385—392.
- D'ALESSANDRO, R.: Sul morbo di Banti. *Giorn. Clin. med.* **1929**.

¹ Aus der I. medizinischen Klinik der Universität in Budapest (Direktor: Prof. Dr. F. HERZOG).

- ALEXANDER, A. M.: Observations on the action of germanium dioxide in pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **166**, Nr 2.
- ALIQUO, FR. e L. REALMUTO: Sulla cura epatica delle anemie. Ann. Clin. med. e Med. sper. **18** (1929).
- ALTHAUSEN, F. L., W. S. KERN and F. C. BURNET: Liver extract in the treatment of hypertension. Amer. J. med. Sci. **177**.
- ALTSCHÄFFL: Über Reizwirkung auf die blutbildenden Organe. Diss. Erlangen 1919. Zit. nach HEINZ.
- ANDERSON, S. H. and E. I. SPRIGGS: Minot-Murphy liver diet in Addisonian anaemia. Lancet **213**.
- ANDRAL, GAVARET u. DELAFOND: Zit. MEYER, GOTTLIEB. Exper. Pharmakologie, 1911.
- ARNETH: Thorium X bei perniziöser Anämie. Berl. klin. Wschr. **51**, Nr 4.
- ASHBY: The periodicity in eliminative activity shown by the organism. J. of exper. Med. **34** (1921).
- ASHER: Die Funktion der Milz. Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 27.
- Z. Biol. **1920**.
- Über die Bedingungen der Blutbildung und des Eisenstoffwechsels. Med. Klin. **21** (1925).
- ASCHNER, B.: Über die Behandlung von Anämien mit kolloidalen Metallen. Wien. Arch. inn. Med. **1923**.
- ASHFORD, B. K.: The anemias of sprue. Their nature and treatment. Arch. int. Med. **45** (1930).
- AUBERTIN, C. H.: Action comparée de l'arsenic et du fer dans les anemies. Presse méd. **22** (1914).
- AUDEBERT et FABRE: Bull. Soc. Obstétr. Paris **1928**, No 17. Zit. bei LEITNER: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusion und Leberdiät.
- BAATZ, K.: Beitrag zur Leberbehandlung der perniziösen Anämie. Fol. haematol. (Lpz.) **39** (1930).
- BAKER, L. E. and A. CARREL: Lipoids as the growth-inhibiting factor in serum. J. of exper. Med. **42** (1925).
- BALFOUR, M. S.: Indian med. Gaz. **1927**, Nr 62.
- BARKAN, G.: Therapie der Anämien mit großen Eisengaben. Klin. Wschr. **1923**, Nr 37/38.
- BARLOW, O. W.: The influence of beef muscle, beef liver and liver extract on the anemia of fasting and of rice disease in pigeons. Amer. J. Physiol. **91** (1930).
- BARRON: J. amer. med. Assoc. **1929**, Nr 92.
- BARTA, J. és M. JAKAB: Die Behandlung der perniziösen Anämie. Orv. Hetil. (ung.) **1928**, Nr 50.
- BASCH, F.: Über den Wirkungsmechanismus der Lebertherapie bei Morbus Biermer. Med. Klin. **1929**.
- BATANOFF: Beitrag zur Behandlung der Anämien. Ther. Gegenw. **68** (1927).
- BATISWEILER, J.: Pathologie und Therapie der Graviditätsanämien. Arch. Gynäk. (Im Druck.)
- BAUMANN: J. of Physiol. **29** (1903). Zit. bei HESSE.
- BAUER, F.: Arch. f. exper. Path. (im Druck). Zit. bei REIMANN u. FRITSCH.
- BAUMGARTEN, v.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **36**. Tagg.
- BAUMGARTEN, E. A. and G. D. SMITH: Pernicious anemia and tropical sprue. Arch. int. Med. **1927**, 40.
- BEARD, H. H. and V. C. MYERS: Blood regeneration in nutritional anemia. Influence of iron, iron and copper, nickel, cobalt, germanium or sodium germanate. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1928**.
- — Further observations on the effect of inorganic elements in nutritional anemia. J. of biol. Chem. **87** (1930).
- BECK: Zur Technik der Bluttransfusion. Klin. Wschr. **1924**.
- W.: Einwirkungen der Leberdiät auf das rote Blutbild. Klin. Wschr. **1928**.
- Die Behandlung der perniziösen Anämie. Ther. Gegenw. **1931**.
- BECKER, G.: L'anemie pernicieuse et le bacterium coli. Acta med. Scand. (Stockh.) Suppl. **16**.
- Studien über den Stoffwechsel bei perniziöser Anämie. Acta. med. Scand. (Stockh.) **63**.
- Die Behandlung der perniziösen Anämie. Karlsbad. ärztl. Vortr. **1929**.

- BECKER, G.: Liver treatment in diseases with a blood picture of pernicious anemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) Suppl. **34** (1930).
- Über die Behandlung der Botriocephalusanämie mit Leber und Leberpräparaten und mit Magenpräparat. *Acta. med. Scand.* (Stockh.) **1931**.
- u. G. TÖTTERMAN: Die CO₂-Kapazität des Blutes bei perniziöser Anämie und bei Botriocephalusträgern. *Acta. Soc. Medic. fem. Duodecim* **7**.
- BECKMANN: *Kongr. inn. Med.* 1931.
- BELONOGOWA: Über den Blutumsatz bei verschiedenen Anämien und die Beeinflussung desselben durch die Behandlung mit Bluttransfusion, Salvarsan, Eisen und Leberdiät. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162** (1928).
- BENEDEK, D.: *Diss. Zürich* 1920.
- BERGER, R.: Über organische Eisenpräparate. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 29.
- BERGH, VAN DEN HJLMANS u. ROESSINGH: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* (holl.) **35**.
- BERGLUND: *J. amer. med. Assoc.* **1928**, 90.
- BERTRAM: Zur Behandlung der Anämien mit Magenpräparaten. *Klin. Wschr.* **1930**.
- BETHE, A.: *Anat. Anz.* **40** (1913). *Zit. bei* BUCHER.
- BETTSMANN: Über den Einfluß des Arsens auf das Blut und auf das Knochenmark des Kaninchens. *Beitr. path. Anat.* **23** (1898).
- BIBERFELD: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit leberreicher Diät nach MINOT u. MURPHY. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**.
- BICKEL, A.: Weitere Beiträge zur Thorium-X-Therapie bei Anämie usw. *Berl. klin. Wschr.* **49**, **50**.
- BIE, W.: *Achylia gastrica med enteritis og anaemia.* *Ugerskr. Laeg.* (dän.) **1919**.
- BIRCH-HIRSCHFELD: *Zit. KRAUS-BRUCSCH, Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten.*
- BLOCH: *Zit. nach LEITNER: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusion und Leberdiät.*
- BLOOMFIELD, A. L., C. S. KEEFER: *Clinical studies of gastric functions.* *J. amer. med. Assoc.* **1927**.
- and H. A. WYCKOFF: *The treatment of sprue with liver extract.* *Amer. J. med. Sci.* **177**.
- BLOTNER, H. and W. P. MURPHY: *The effect of liver on the blood sugar.* *J. amer. med. Assoc.* **92** (1929).
- BLUM, L. et C. v. CAULERT: *A propos des anémies Biermeriennes hépatoresistantes.* *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris.*
- BODANSKY-MEYER: *The effect of germanium dioxide on red cell regeneration in experimental anemia.* *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**.
- BOECK v.: *Z. Biol.* **1871**. *Zit. bei* HESSE.
- BOGDANOV, BELJAJEVA, MAJANZ: *Zur Frage über den Einfluß der Bluttransfusion auf die Funktion des Knochenmarkes.* *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **41** (1930).
- BOGGS: *Salvarsan in pernicious Anemia.* *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **8**.
- BÖHM: *Die Milzexstirpation bei perniziöser Anämie.* *Dtsch. med. Wschr.* **1928**.
- BONDI: *Über Reizmittel für die blutbildenden Gewebe.* *Diss. Erlangen* 1920. *Zit. bei* HEINZ.
- BÖNNINGER, M.: *Die Bedeutung des Blutkörperchenvolumens für die klinische Blutuntersuchung.* *Z. klin. Med.* **87** (1919).
- BOOTHBY: *Zit. bei* MEANS, LERMAN u. CASTLE.
- BORCHARDT, W.: *Knochenmarkbehandlung einzelner Anämieformen des Kindesalters.* *Klin. Wschr.* **1930**.
- BOROS, J. v.: *Über die Bedeutung der Größe und Form der Erythrocyten in der Diagnose der Anämien.* *Orv. Hetil.* (ung.) **1926**.
- *Über die Regeneration der Erythrocyten.* *Orv. Hetil.* (ung.) **1927**, Nr 6.
- *Über Größe, Volumen und Form der menschlichen Erythrocyten.* I. *Über die physiologische Anisocytose.* *Wien. Arch. inn. Med.* **12**, **192**. II. *Die Mikrocytose bei Ikterus haemolyticus.* *Wien. Arch. inn. Med.* **12**, **192**. III. *Über die pathologische Anisocytose.* *Wien. Arch. inn. Med.* **1927**. IV. *Über Makrocytose.* *Wien. Arch. inn. Med.* **1927**.
- BRAMWELL, B.: *Anemia and diseases of the blood-forming organs and ductless glands.* *Edinburgh* **1899**.
- *Remarks on the salvarsan treatment of pernicious anemia.* *Brit. med. J.* **1912**.

- BRANDES, T.: Über die Beziehung der perniziösen Anämie zum Magencarcinom. *Med. Klin.* **1921**.
- BRAUCH, FR.: Magenfunktionsprüfung an Fällen von perniziöser Anämie nach Lebertherapie. *Fortschr. Ther.* **1929**.
- BRAULT, P.: *Bull. Soc. Obstétr. Paris* **1928**, No 17.
- BRAUN: Untersuchungen an vitalgefärbten Erythrocyten nach Fütterung mit verschiedenen Leberpräparaten bei normalen und anämischen Menschen. 40. Tagg Kongr. inn. Med. **1928**.
- BREITNER: Die Bluttransfusion. Wien: Julius Springer **1926**.
- BREWER, H. F., A. CH. WELLS and F. R. FRASER: Treatment of pernicious anemia by liver. *Brit. med. J.* **1928**.
- BRILL, I. C.: The specificity of the MINOT-MURPHY diet in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **89** (1927).
- BRÜCKNER, G.: Zur Behandlung innerer Krankheiten mit Thorium X. *Z. physik. u. diät. Ther.* **18**, H. 1.
- BUBERT, H. M.: Subacute combined sclerosis; report of case associated with pernicious anemia; improved by MINOT-MURPHY diet. *J. amer. med. Assoc.* **1928**, Nr 90.
- BUCHER, R.: Die makro- und mikrocytäre Erythropoese ein biologisches Auffassungsprinzip. *Fol. haemat. (Lpz.)* **43** (1931).
- BUNGE: *Verh. Kongr. inn. Med.* **1895**, 13.
— *Physiologie des Menschen*, 2. Aufl., Bd. 2. **1905**.
- BUONGIORNO, V.: Contributo allo studio ematologico e clinico dell anemia perniciosa progressiva. *Fol. med. (Napoli)* **1930**.
— Contributo dell opoterapia epatica. *Arch. Pat. e Clin. med.* **9** (1930).
- BÜRGER, M.: *Sec. Anämie, Chlorose. SCHITTENHELM, Blutkrankheiten*, 1925.
— *Verh. Kongr. inn. Med.* **1927**.
- BÜRKER, K.: Das Gesetz der Verteilung des Hämoglobins auf die Oberfläche der Erythrocyten. *Pflügers Arch.* **195** (1922).
- CAILLOT, DE PONCY u. LIVON: *Zit. bei HESSE*.
- CANN, W. S.: Effect of kidney on blood regeneration in pernicious anemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25** (1928).
— and DEYE: Chlorotic anemia with achlorhydria, splenomegaly and small corpuscular diameters. *Ann. int. Med.* **4** (1931).
- CAPPS, A.: A study of volume index. *J. med. Res.* **10** (1903).
- CASTELLANI, A.: Brief notes on the administration of liver, pancreas and stomach extracts in sprue. *J. trop. Med.* **1930**, 33.
- CASTELLINO, P.: Dell emolisi e della difesa antiemolitica epatica. Contributo allo studio della patogenesi e terapia dell anemia perniciosa e perniciosiforme. *Fol. med. (Napoli)* **1930**, 16.
- CASTLE, W. B.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the digestion of beef muscle. *Amer. J. med. Sci.* **1929**, Nr 6.
— The etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *Proc. roy. Soc. Med.* **1929**, 22.
— Achlorhydria and pernicious anemia. *Brit. med. J.* **1929**.
— a. M. A. BOWIE: A domestic liver extract for use in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **92** (1929).
— and C. W. HEATH: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beef muscle leading clinical improvement and increased blood formation similar to the effect of liver feeding. *Amer. J. med. Sci.* **1930**.
— and E. A. LOCKE: *J. clin. Invest.* **6** (1928).
— and W. C. TOWNSEND: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. *Amer. J. med. Sci.* **1929**, Nr 6.
— W. C. TOWNSEND and C. W. HEATH: Further observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *Lancet* **1930**.

- CESARIS-DEMEL: Studien über die roten Blutkörperchen mit der Färbung im frischen Zustande. *Fol. haemat.* **1907**, Suppl.-Bd.
- CHISTONI, A.: Influenza delle iniezioni ipodermiche di preparati organici ed anorganici di ferro nella anemia sperimentale. *Sperimentale* **68**. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **10**.
- CHRISTOPHERSEN, N. R. u. TORKILD MEYER: Die Erhaltungsdosis des Leberextrakts „Exhepa“ bei perniziöser Anämie. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1929**. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**.
- COGGESCHALL: Beobachtungen über der Wirkung von Hundemagensaft bei perniziöser Anämie. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27** (1930).
- COHEN, A. E.: Subacute combined sclerosis progressive during remission of pernicious anemia. *Amer. J. med. Assoc.* **1928**, Nr 90.
- COHN, E. J., G. R. MINOT, G. A. ALLES and W. T. SALTER: II. The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. II. *J. of biol. Chem.* **77** (1928).
- — J. F. FULTON, H. F. ULRICH, F. C. SARGENT, J. H. WEARE and W. P. MURPHY: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. I. *J. of biol. Chem.* **74** (1927).
- — TH. L. MEEKIN and G. R. MINOT: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. III. *Amer. J. Physiol.* **90** (1929).
- — and G. R. MINOT: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia IV. *J. of biol. Chem.* **87** (1930).
- CONNER, H. M.: The treatment of pernicious anemia with raw and cooked swine stomach. *J. amer. med. Assoc.* **94** (1930).
- The feeding of gastric tissue in the treatment of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **96** (1931).
- CONNER, H. NULTON: *Amer. J. med. Sci.* **173**, H. 4, 572.
- CONNERY, J. E.: The treatment of pernicious anemia with an extract of fish liver. *Amer. J. med. Sci.* **180** (1930).
- and L. J. GOLDWATER: Studies on patients with pernicious anemia treated with massive doses of liver extract. *Amer. J. med. Sci.* **181** (1931).
- and N. JOLLIFFE: Studies on the „acid deficit“ in pernicious anemia. With report of a case showing return of free acid. *Amer. J. med. Sci.* **181** (1931).
- CORNELL, B. S.: The etiologie of pernicious anemia. *Medicine* **1927**.
- The effect of liver in the diet on the blood of normal persons. *Canad. med. Assoc. J.* **18** (1928).
- CORNSICK: Zit. bei VEDDER. Zur Pathogenese usw. *Erg. inn. Med.* **38** (1930).
- COSIN, C. F. and A. F. HURST: A case of non addisonian anemia with achlorhydria resulting from gastro-jejunosomy performed for duodenal ulcer. *Guy's Hosp. Rep.* **80** (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **61**.
- CRANE, M. I. HOWARD and W. P. MURPHY: The effect of liver extract on the blood of normal persons. *Amer. J. med. Sci.* **180** (1930).
- CROCE: Über den Einfluß natürlicher Arsenwasser und künstlicher Arsenlösung auf den Stoffwechsel. *Z. klin. Med.* **73a** (1911).
- CSÁKI, L.: Die Volummessung der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. *Z. klin. Med.* **98** (1922).
- CZONICZER, G.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit „Perhepar“. *Orv. Hetil. (ung.)* **1929**, Nr 24.
- und ST. MOLNÁR: Ikterus und Erythrocytenzahl. *Z. exper. Med.* **72** (1930).
- DAKIN, H. D., R. WEST and H. HOWE: Further note on a substance in liver active in pernicious anemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28** (1930).
- DALLA VOLTA, A.: L'azione dell opotreapia epatica nelle anemie gravi. *Arch. Pat. e Clin. med.* **8** (1929).
- DAVIDSON, L. S. P. and S. G. Mc. CRIE: The phenomenon of the reticulation and the alteration size of the red blood corpuscles after liver therapie. *Lancet* **1928**.
- J. G. STANLEY, Mc. CRIE and G. LOWELL GULLAUD: The treatment of pernicious anemia with liver and liver extracts. *Lancet* **214** (1928).
- S.: The aetiology of pernicious anemia etc. *Edinburgh. med. J.* **1928**, 35.

- DECASTELLO, A.: Erfahrungen über die Behandlung der perniziösen Anämie mit dem Magenpräparat „Venträmon“. *Med. Klin.* **1930**, Nr 39.
- Über vieljährige Remission nach Splenektomie bei perniziöser Anämie. *Med. Klin.* **1928**, 43.
- DECHAMPS et FROYEZ: Anémie pernicieuse gravidique traitée, par la méthode de WHIPPLE. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **44** (1928).
- DENECKE: Über den Stoffwechsel der Erythrocyten im anämischen Blute. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**.
- Über die Transfusionstherapie der BIERMERSCHEN Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1926**.
- DENNIG: Perniziöse Anämie nach Magenresektion. *Münch. med. Wschr.* **1929**.
- DERRA: Sauerstoffzehrung und Vitalgranulation bei perniziöser Anämie nach Leberdiät. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 35.
- DEVRAIGNE, L. et T. LAENNEC: *Bull. Soc. Obstétr. Paris* **1928**, No 17.
- DIEBALLA, G.: Beitrag zur Therapie der progressiven perniziösen Anämie. *Z. klin. Med.* **31** (1897).
- DIMITRACOFF, C.: Un cas de syndrome neuro-anémique traité par la méthode de WHIPPLE. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1930**.
- DIVOUX, H.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Leberdiät. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1930**.
- DOMARUS, v.: *Klinische Dermatologie*, 3. Aufl. Leipzig.
- DOUGLAS: *J. of Physiol.* **39** (1909/10).
- DUESBERG, R.: Der Wirkungsmechanismus der Leberdiät. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**.
- Über den Nachweis des Leberstoffes. *Kongr. inn. Med.* **1931**.
- Über Wesen und Wirkung der Leberdiät bei klinischen und experimentellen Anämien. *Klin. Wschr. Ref.* **1931**, 666.
- DUNCAN, J.: Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose, 1867. *Zit. nach JÖRGENSEN u. WARBURG*.
- DUPREZ, J. D. G.: Behandlung von perniziöser Anaemie met Poeder van gedroogte Vorkensmagen. Amsterdam: N. V. Swets u. Zeithinger 1930. *Zit. REIMANN u. FRITSCH*.
- DVORAK, J.: Experimentelle Untersuchungen über Blutungs- und Blutgiftanämien, (Ung.) *Kongreßzbl. inn. Med.* **57**.
- DYKE, S. C.: Determination of compatibility in bloods. *Lancet* **1927**.
- The reticulocyte crisis and the serum bilirubin in pernicious anemia. *Lancet* **1928**.
- Liver therapy in secondary anemia. *Lancet* **1929**.
- The significance of blood groups. *Lancet* **1930**.
- Liver in treatment of anemia. *Proc. roy. Soc. Med.* **1931**.
- and W. STEWART: Blood-platelets in pernicious anemia. *Lancet* **1931**.
- EAST, OXON, LOND: Pernicious anemia and the liver diet. *Brit. med. J.* **1928**.
- EDENS: *Med. Klin. Ref.* **1924**, H. 8.
- EDERLE, W. u. K. KRICH: Über die Wirkung des injizierbaren Leberextrakts in Tierversuchen. *Klin. Wschr.* **1931**.
- ECKHOUT, v.: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **1922**. *Zit. bei HESSE*.
- EHRlich: *Kongr. inn. Med.* 1892.
- u. LAZARUS und PINKUS: Die Anämien in NOTHNAGELs Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VIII, 1898.
- EISNER, W.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. *Schweiz. med. Wschr.* **58**, Nr 26 (1928).
- ELDERS, C.: Tropical sprue and pernicious anemia. *Lancet* **1925**.
- On the effect of my sprue diet in cases of anemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1927**.
- ELLIS: *Proc. roy. Soc. Med.* **18**.
- EMLE-WEIL: Les traitements nouveaux de l'anémie pernicieuse progressive. *Sang* **1928**.
- — Le traitement de l'anémie pernicieuse par l'insuline et les transfusions. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **42** (1928).
- — Les cas d'anémies biemerriennes resistant au traitement hépatiques imple ou mixte. *Sang* **1929**.
- — et P. ISCH-WALL: Transfusion du Sang et méthode de WHIPPLE, dans le traitement des anémies pernicieuses. *Bull. méd.* **1931**.
- — POLLET, LEVY, FLANDRIN: Les traitements nouveaux de l'anémie pernicieuse progressive. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **44** (1928).

- ENGEL, H.: Über die Bedeutung der Anzahl der vitalgefärbten Erythrocyten bei Anämien, insbesondere bei der Eisenmedikation. Wien. Arch. inn. Med. **7** (1923).
- Über die unscharfe Grenze bei der Sedimentierung der Erythrocyten im Citratblute und im nativen Zustand im U-Röhrchen. Wien. Arch. inn. Med. **9** (1924).
- Über die Reifegrade der Erythrocyten im kreisenden Blute. Fol. haemat. (Lpz.) **33** (1926).
- A.: A case of so called sprue. Acta med. scand. (Stockh.) **1931**.
- ENGELHARD: Erfahrungen mit der NEISSERSchen Arsentherapie bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **144** (1924).
- EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- ERCKLENTZ, W. und A. KAFFLER: Sind die Strangerkrankungen bei perniziöser Anämie heilbar? Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 31.
- ERLSBACHER, O. u. FR. KINDERMANN: Die Saponinresistenz der Erythrocyten bei der Anämia perniciosa. Z. exper. Med. **75** (1931).
- ESCH: Zbl. Gynäk. **1926**.
- ESCUDERO, P. u. M. E. VARELA: Die Untersuchung der hämopoetischen Organe zur Diagnose der perniziösen Anämie. Rev. méd. lat.-amer. **1930**.
- ETINGER, J. u. G. ARTYNOV: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit leberreicher Kost. Ref. Kongreßzbl. **53**.
- EYKMANN: Pflügers Arch. **60** (1895).
- FABER, K.: Perniziöse Anämie bei Dünndarmstrikturen. Berl. klin. Wschr. **1897**.
- Achylia gastrica mit Anämie. Med. Klin. **1909**.
- Anämische Zustände bei der chronischen achylia gastrica. Berl. klin. Wschr. **1913**.
- Die Behandlung der perniziösen Anämie mit getrockneter Magensubstanz. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1930**.
- u. C. E. BLOCH: Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniziösen Anämie und über die sog. Darmatrophie. Z. klin. Med. **40** (1900).
- — Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniziösen Anämie. Arch. Verdgskrkh. **1904**.
- and H. C. GRAM: The association of Achylia and anemia of different types in the members of the same family. Arch. int. Med. **1924**, 34.
- — Relations between gastric achylia and simple and pernicious anemia. Arch. int. Med. **1924**, 34.
- u. A. NYFELDT: Anemia und Intestinaltractus. Erg. Med. **11**.
- FAHR, TH.: Über die Beeinflussung der perniziösen Anämie durch Leberdarreichung vom Standpunkt des Morphologen. Virchows Arch. **1929**.
- Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kritik der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1931**.
- FAIRLEY, N. H., F. P. MACKIE and H. S. BILLIMORIA: Anemia in sprue. Indian. J. med. Res. **1929**.
- FALCONER: Blood transfusion in pernicious anemia. California. Med. **26** (1927).
- FEHÉR, V.: Die Beeinflussung der Wirkungen von hämolytischen Giften durch Leberdiät. Magy. orv. Arch. (ung.) **1930**.
- FELIX, K.: Über perniziöse Anämie und Leberstoff. Münch. med. Wschr. **1930**.
- FENLON, R. L.: A diet for pernicious anemia. J. Iowa State med. Soc. **11** (1921).
- FERRATA: Fol. haemat. (Lpz.) **11** (1910).
- FETTICH, GY.: Az anemia perniciosa kezelése gyomorkészítményel. Orv. Hetil. (ung.) **1930**.
- FIES, E.: Die Reticulocytose und ihre Bedeutung bei verschiedenen Blutbildern. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**.
- FINNEY, J. T. M. and W. F. RIENHOFF: Gastrectomy. Arch. Surg. **1928**.
- FISCHLER, FR. u. TH. PAUL: Zur Chemie und Therapeutik der medizinischen Eisenpräparate. Z. klin. Med. **99** (1924).
- FITZHUGH, G. and E. L. PERSONS: Studies on red blood cell diameter. IV. The decrease in the mean diameter of the reticulocytes and adult red blood cells in pernicious anemia following liver therapy. J. clin. Invest. **7** (1929).
- FOKKER: Zit. bei HESSE.
- FONTES et THIVOLLE: La carence en tryptophane et en histidin envisagée comme pathogénie de la maladie de BIERMER. C. r. Acad. Sci. Paris **1930**.

- FRIEDLANDER, A. and CH. WILDEMER: The reticulocyte count in normal and in abnormal conditions. Arch. int. Med. **44** (1930).
- FRIEDMANN u. H. DEICHER: Experimentelle Untersuchungen über die Leberdiät. Dtsch. med. Wschr. **1930**.
- FRIEBSCH: Aussprache: Zur Eisentherapie der menschlichen Anämien. Verein deutscher Ärzte in Prag. Sitzungsbericht. Med. Klin. **1929**.
- FROELICH, C.: Über genaue Bestimmung des Farbenindex der roten Blutkörperchen. Fol. haemat. (Lpz.) **27** (1922).
- FÜRTH, O. u. K. SINGER: Leberdiät und experimentelle Anämien. Z. exper. Med. **69** (1929).
- GALLOUPE, OHARA: Boston med. J. **1924**.
- GÄNSSLEN: Ein hochwirksamer, injizierbarer Leberextrakt. Klin. Wschr. **1930**.
- GANTENBERG, R.: Über injizierbare Leberextrakte. Kongr. inn. Med. **1931**.
- GARTNER: Allg. Wien. med. Ztg **1892**.
- GASPARINI: Azione diuretica dell'opoterapia epatica. Policlinico, sez. prat. **1928**.
- GAULE: Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Dtsch. med. Wschr. **1896**.
- Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe. Dtsch. med. Wschr. **1896**.
- GEORNER, A.: The effect of colloidal and crystalloid metal compounds in nutritional anemia of the rat. J. Labor. a. clin. Med. **1929**.
- GERHARDT, D.: Die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Kongr. inn. Med. **1910**.
- GEUTING, H.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit einem Magensubstanz-Organpräparat. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 29.
- GIANNI, G.: Studio sulle modificazioni dei globuli bianchi nella anemia perniziosa in seguito alla terapia epatica. Policlinico, sez. prat. **1928**.
- GIBSON, R. B. and C. P. HOWARD: Metabolic studies in pernicious anemia. Arch. int. Med. **1923**.
- GIES: Arch. f. exper. Path. **1878**. Zit. bei HESSE.
- GIFFIN: Splenectomy. Surg. etc. **45**, 577.
- and BOWLER: Minnesota Med. **6**, 13 (1923).
- GILDEA, E. F., E. E. KATTWINKEL and W. B. CASTLE: Experimental combined system disease. New England J. Med. **202** (1930).
- GLITSCH, W.: Über die vitalgranulierten Erythrocyten. Z. exper. Med. **73** (1930).
- GLOOR, H. U.: Klinische Erfahrungen über die Behandlung der perniziösen Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **39** (1930).
- GÖDEL: Behandlung der perniziösen Anämie mit „Ventraemon“. Wien. klin. Wschr. **1930 I**.
- GOLDHAMMER, S. M.: Non development of eosinophilia in pernicious anemia patients treated with desiccated stomach. Ann. int. Med. **4** (1931).
- GOMES DA COSTA, S. F.: L'action thérapeutique du foie dans l'anémie des cancéreux. C. r. Soc. Biol. Paris **100**.
- GOMPERTZ, L. M. and M. G. VORHAUS: Studies on the action on human gastric secretion. J. Labor. a. clin. Med. **1925**.
- GÖRL: Zur Frage der Bluttransfusion und der Lebensdauer transfundierter Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **151** (1926).
- GOTTLIEB: Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Z. physiol. Chem. **1891**, 15.
- Beiträge zur Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Path. **26**.
- GOTTSCHALK: Zur Behandlung der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1925**.
- GRAM, H. C.: 3 tilfaelde af achyli med anaemi i samme familie. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1924**.
- Den perniciöse anaemis aetiologi og pathogenese. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1926**.
- On the size and form of the red cells in normal and anemic cases. Acta med. scand. (Stockh.) **66** (1927).
- Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberfütterung. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1927**.
- A study of the development of anaemia pern. Fol. haemat. (Lpz.) **39**.
- and NORGAARD: Relation between haemoglobin cell count and cell volume in the venous blood of normal human subjects. Arch. int. Med. **1923**.
- GRAM, CHR.: Untersuchungen über die Größe der roten Blutkörper in normalen Zuständen usw. Fortschr. Med. **1884**.

- GRASSHEIM: Stoffwechseluntersuchungen bei perniziöser Anämie. I. Mitt. Grundumsatz und Leberdiät. *Z. klin. Med.* **111** (1929).
- GRAWITZ, E.: Hämatologie des praktischen Arztes. Leipzig 1907.
— Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1911.
- GREINACHER, K. E.: Leberbehandlung der perniziösen Anämie. *Ref. Kongresszbl. inn. Med.* **52**.
- GREPPI: Gli effetti della transfusione sanguinea sul vicambio dell'emoglobina e dell'arolo nelle anemie. *Policlinico sez. med.*, **35** (1928).
- GRIFFITH, J. P. CROZER and J. P. SCOTT: The employment of liver for the anemias of early life. *Med. J. a. Rec.* **128** (1928).
- GRINKER, R. R.: Pernicious anemia, achylia gastrica combined cord degeneration and their relationship. *Arch. int. Med.* **1926**, 38.
- GRIVA, L.: Prime osservazioni sulle affetti curativi della somministrazione di fegati nella anemia perniziosa. *Min. Med.* **1928**.
— La cura dietetica delle anemie col fegato. *Min. Med.* **1930**.
— L'epatoterapia nelle anemie. *Arch. Sci. Med.* **1930**.
- GRÖDEL: *Wien. klin. Wschr.* **1930**.
- GRUMME, F.: Betrachtungen zur Eisenwirkung. *Klin. Wschr.* **1923**.
- GUNN: *Brit. med. J.* **1908**.
- GUSSEROW: *Arch. Gynäk.* **1871**.
- GUSZMAN, J. u. K. ENGEL: Die Syphilis (ung.). Budapest 1930.
- GUTZEIT: Über die Behandlung des Morbus Biermer mit Magenpulver „Ventraemon“. *Münch. med. Wschr.* **1930**.
— u. J. HERMANN: Zur Wirkung von Magenstoffen auf die perniziöse Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1931**, Nr 7.
- HADEN, R. L.: Accurate criteria for differentiating anemias. *Arch. int. Med.* **31** (1923).
— The value of volume index in the diagnosis of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **83** (1924).
- HAGGENEY, P.: Behandlung der perniziösen Anämie durch Röntgenbestrahlung der Milz. *Med. Klin.* **18**.
- HAINTZ, E.: Einfluß der Leberdiät auf die perniziöse Anämie. *Folia Haematol.* **39** (1930).
- HALL, W. S.: Über das Verhalten des Eisens im Tierorganismus. *Arch. f. Physiol.* **1896**.
- HAMBURGER: *Z. physiol. Chem.* **1878**, **1880**. Zit. nach FISCHLER u. PAUL.
- HAMPSON, A. C.: A case of pern. anemia not resp. to liver treatment. *Lancet* **1930**.
— and J. W. SCHACKLE: Megalocytic and non Megalocytic anemia. *Guys Hosp. Rep.* **74** (1924).
— and E. C. WARNER: Anemia and liver therapy in infancy and childhood. *Arch. Dis. Childh.* **5** (1930).
- HANGARTER: Perniziöse Anämie und Magensekretion. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**.
- HANSEN: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1922**. Zit. bei JØRGENSEN u. WARBURG.
— O.: Die Leberdiät bei BIERMERScher Anämie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**.
— O. STUB and V. FORBECH: Our experience in the treatment of pernicious anemia with fish liver. *Acta med. scand. (Stockh.)* **76** (1931).
- HARNACK: *Lehrbuch der Pharmakologie*, 1883.
- HAROLD: Blood transfusion in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **86** (1926).
- HARROP: The oxygen consumption of human erythrocytes. *Arch. int. Med.* **23** (1919).
- HARRIS, S.: The liver diet and liver extracts in the treatment of pernicious anemia. *Internatclin.* Vol. 2. **1928**.
— The etiology of pernicious anemia. Is it secondary to hepatic infection resulting in deficiency of a liver endocrine. *Internatclin.* Vol. 2, **1928**.
— Etiology of p. a. *J. amer. med. Assoc.* **90**, H. 12.
- HART, E. B., H. STEENBOCK, C. A. ELVEHEJEM and J. WADDELL: Iron in nutrition. I. Nutritional anemia on whole milk diets the utilization of inorganic iron in haemoglobin-building. *J. of biol. Chem.* **65** (1925).
- HARTING: *Das Mikroskop usw.* Braunschweig 1859. Zit. bei JØRGENSEN u. WARBURG.
- HARTMANN: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Salvarsanbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**.
— *Amer. J. med. Sci.* **162**.

- HAYEM, G.: Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du sang. Paris 1878.
 — Du sang et de ses alteration anatomiques. Paris 1889.
 — Leçons sur les maladies du sang. Paris 1900.
 — Traitement opotherapique de l'anémie pernicieuse. Presse méd. 1928.
 — Remarques sur les modifications du sang produites par la cure de foie ou de ses extraites dans les anémie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 44 (1928).
- HEATH, E. H.: Pernicious anemia treated with liver diet and liver extract. J. amer. med. Assoc. 1928.
 — C. W. and G. A. DALAND: The life of reticulocytes. Arch. int. Med. 1930.
- HECHT: Erfolgreiche Behandlung der perniziösen Anämie mit Caseosan. Med. Klin. 1923, Nr 17.
 — -JOHANSEN, A.: Achylia bei perniziöser Anämie nach Leberbehandlung usw. Ugeskr. Laeg. (dän.) 1929.
- HEDIN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 1890.
- HEERES, P. A.: Eine neue Behandlungsmethode der perniziösen Anämie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 71 (1928).
 — Perniziöse Anämie und Leberdiät. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 72 (1928).
- HEFFTER: Arch. internat. Pharmacodynamie 1905. Zit. bei HESSE.
- HEINZ: Über Reizmittel für die blutbildenden Organe. Elektroferrol, ein kolloides Eisenpräparat, für intravenöse Injektion. Dtsch. med. Wschr. 1920, Nr 25.
 — Anregung der Blutbildung. Elektroferrol gegen Anämie. Münch. med. Wschr. 1920, Nr 46.
- HELD, I. W. and A. ALLEN GOLDBLOOM: ADDISON-BIERMER anemia. Report of case showing allergie-like phenomena to liver extract. J. amer. med. Assoc. 96 (1931).
- HEMPEL: Zit. bei OEHLECKER. Erg. Med. 1926.
- HENNING, N.: Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) 42 (1930).
 — u. G. STIEGER: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Magenschleimhautpräparaten. Klin. Wschr. 1930, Nr 46.
- HESS u. SAXL: Z. exper. Path. 1909. Zit. bei HESSE.
- HESSE, E.: Die experimentellen Grundlagen der Eisen- und Arsenotherapie. Erg. Med. 10.
 HESSER, S.: Lebertherapie und Anämien mit Achylie. Acta med. scand. (Stockh.) 75 (1931).
- HEUBNER, W.: Eisenwirkung bei Chlorose. Ther. Mschr. 1892.
 — Bemerkung zur Eisentherapie. Z. inn. Med. 1925.
 — Über organische Eisenpräparate. Klin. Wschr. 1926.
 — u. MATSUMURA: Z. klin. Med. 1924.
- HILDEBRANDT u. NISHIURA: Über die Wirkung von Phosphor und Arsen auf den Gasstoffwechsel. Arch. f. exper. Path. 101 (1924).
- HIRSCH: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit großen Arsendosen. Ther. Gegenw. 1923.
- HIRSCHFELD: Zur Prognose der perniziösen Anämie. Ther. Gegenw. 1907.
 — Zur Differentialdiagnose und Therapie der verschiedenen Formen der Anämie. Berl. klin. Wschr. 1913.
 — H.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdarreichung. Med. Welt.
- HISINGER-JÖGERSKIÖLD: Verh. vierzehnten nord. Kongr. inn. Med. Helsingfors 1929.
- HITTMAIR, A.: Case report. Proc. Ges. inn. Med. Wien. Wien. klin. Wschr. 1930, Nr 9.
 — Erfahrungen mit Neosalvarsan und Elektroferrol als Therapie der kryptogenetischen perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. 1923.
- HOCHREIN: Über Anämien nach Magenresektion. Münch. med. Wschr. 1929.
- HOFF, F.: Über Syphilis und schwere Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 144 (1924).
- HOFFMANN, A.: Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Virchows Arch. 160 (1900).
- HOLBÖLL, S. A.: Bemerkungen über die essentielle aplastische Anämie. Hosp.tid. (dän.) 1929, 1. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 53.
 — Ein Fall von essentieller Thrombopenie mit Leberextrakt behandelt. Hosp.tid. (dän.) 1929. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 55.
 — Über hypochrome perniciosoähnliche Anämien, welche gegen Lebertherapie resistent sind. Acta med. scand. (Stockh.) 73 (1900).
 — Untersuchungen über den Einfluß der Lebertherapie auf die Größe der Blutmenge bei Patienten mit Anaemia perniciosa. Acta med. scand. (Stockh.) 34, Suppl. (1930).

- HOLBÖLL, S. A.: Behandlung der perniziösen Anämie mit getrockneter Lebersubstanz. *Hosp.tid. (dän.)* **1930**. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**.
- HOLLAENDER, L.: Untersuchungen zur Therapie der perniziösen Anämie. *Berl. klin. Wschr.* **1920**.
- HOLLER, G.: Jod und Erythropoese. *Z. klin. Med.* **97** (1923).
— Kasuistisches zur Jodtherapie der perniziösen Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **1924**.
- HOLLÓS: *Orv. Hetil. (ung.)* **1931**.
- HOLMES, A. H.: ADDISON'S anemia: The occasional failure of the liver therapy. *Brit. med. J.* **1929**.
- HOLSTI, Ö.: Über Lebertherapie bei perniziöser Anämie. *Nord. Bibl. Ter. (dän.)* **1929**.
- HOOF, VAN DER: *J. amer. med. Assoc.* **90**, H. 24. Disk.
- HOSKIN, T. J. and E. CEIRIÖG-CADLE: A case of severe anemia of pregnancy simulating ADDISON'S anemia. *Lancet* **1927**.
- HURST, A. F.: The pathogenesis etc. of pern. an. *Brit. med. J.* **1927**.
— Restoration of gastric secretion in ADDISON'S anemia by treatment of the gastritis. *Guy's Hosp. Rep.* **80** (1930).
— and R. BELL: The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord with special reference to its connection with ADDISON'S anemia, achlorhydria and intestinal infection. *Brain* **45** (1922).
- HUSTON, J.: Liver diet in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **174**.
— Further observations with the diet rich in liver for the treatment of pernicious anemia. *Amer. J. med. Sci.* **174**, Nr 4.
- HUTH, E. u. S. KESSLER: Die Behandlung der perniziösen und sekundären Anämien mit Leber und Leberextrakt. *Wien. klin. Wschr.* **41** (1928).
- INTROZZI, P.: La terapia epatica e le sue applicazioni con particolare riguardo all'anemia perniciosa. *Arch. Pat. e clin. Med.* **1929**.
- ISAACS, R.: The effect of arsenic on the maturation of red blood cells. *Fol. haemat. (Lpz.)* **37** (1928).
— and C. S. STURGIS: Some newer remedies in the treatment of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **95** (1930).
— — and TH. A. C. RENNIE: The treatment of pernicious anemia with desiccated stomach. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42** (1930).
— — and M. SMITH: Treatment of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **1928**.
— — — Tapeworm anemia. *Arch. int. Med.* **1928**, 42.
- ISTOMANOWA: Klinische Beobachtungen über vitalgranuläre Erythrocyten bei schweren Anämien. *Dtsch. Arch. inn. Med.* **153**.
- ITAMI: *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* Bd. 60. *Zit. BERGMANN-STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin.* Berlin 1926.
- IZAR: *Biochem. Z.* **21** (1909). *Zit. bei HESSE*.
- JACOBÆUS: Kongreßbericht. *Acta med. scand. (Stockh.)* **34**, Suppl. (1930).
- JACQUET, PAUL et DESBUQUOIS: Syndrom neuroanémique traité par l'ingestion de foie etc. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **45**.
- JAGIĆ, N.: Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **48** (1914).
— Über Arsenkuren bei Blutkrankheiten. *Med. Klin.* **51** (1916).
— Bluttransfusion. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, Nr 50.
— u. KLIMA: Zur Therapie der perniziösen Anämie usw. *Wien. klin. Wschr.* **1930**.
— u. SPENGLER: Leberdiät bei Anämien. *Wien. klin. Wschr.* **1927**.
— — Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, 1928.
- JAKOBI, K.: Über das Schicksal der in das Blut gelangenden Eisensalze. *Arch. f. exper. Path.* **28** (1891).
- JASTROWITZ, H. u. K. NEIDHARDT: Untersuchungen über Leberwirkung bei experimentellen Anämien. *Z. exper. Path. u. Ther.* **75** (1931).
- JEDLIČKA, V.: Über die Lebertherapie und das Wesen der perniziösen Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42** (1930).
- JENEY, A.: The influence of protein-free liver and spleen extracts on the blood regeneration and respiratory exchange of anemia rabbits. *J. of exper. Med.* **1927**.
— and J. W. JOBLING: Effect of certain tissue extracts on red blood cell regeneration. *J. of exper. Med.* **1927**.

- JENEY, A. and J. W. JOBLING: Effect of organ extracts on blood regeneration. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1927**, 24.
- JENSEN, CL.: Leberbehandlung der perniziösen Anämie (dän.). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **50**.
- JOHNSON, R. and H. BERGLUND: Significance of reticulocyte as index of regeneration in different types of exp. anemias. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25** (1928).
- JONG, J. J. DE: Le taux de l'hémoglobine du sang etc. Presse méd. **1924**, No 79.
- JØRGENSEN, ST. u. E. WARBURG: The indices and diameters of the erythrocytes and the best haematological criterion of pernicious anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **66** (1927).
- JUNGMANN: Über die Wirkungsweise der Leberdiät bei der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**, Nr 10.
- KAHN, R. H.: Über experimentelle Anämien und deren Beeinflussung durch Eisen. Ver. dtsch. Ärzte Prag, Sitzgsber. Med. Klin. **1929**, Nr 51—52.
- KANDELE: Ventriculin in the treatment of pernicious anemia patients on meat free diet. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28** (1931).
- KAST, L., CROLL and H. W. SCHMITZ: New York. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1922**.
— — — J. Labor. a. clin. Med. **1922**.
- KAZNELSON, P.: Erfahrungen über die Indikationen der Splenektomie und über deren Wirkungsmechanismus. Wien. Arch. inn. Med. **7** (1924).
— Aussprache zur Eisentherapie der menschlichen Anämie. Ver. dtsch. Ärzte Prag. Sitzgsber. Med. Klin. **1929**, Nr 51—52.
- KAYSER-PETERSEN, I. E. u. R. STOFFEL: Unsere Erfahrungen mit Elektroferrol. Münch. med. Wschr. **1921**.
- KEEFER, C. S. and A. L. BLOOMFIELD: The significance of gastric acidity. Bull. Hopkins Hosp. **1926**.
— and C. S. YANG: The role of the various vitamins in the production of anemia. Nat. med. J. China **1929**.
— K. K. HUANG and C. S. YANG: Liver extract, liver ash and iron in the treatment of anemia. J. clin. Invest. **9** (1930).
— C. S. and C. S. YANG: The value of liver and iron in the treatment of the secondary anemia. J. amer. med. Assoc. **93** (1929).
- KEIL, W.: Über die angebliche blutbildende Wirkung des Germaniumdioxids. Klin. Wschr. **1926**, Nr 2.
- KERPPOLA: Finska Läk. sällsk. Hdl. **65** (1923). Zit. bei JØRGENSEN u. WARBURG.
- KERR and FALCONER: Zit. nach MINOT. Amer. J. med. Sci. **175** (1928).
- KESTEN, H. D. and T. F. ZUCKER: A study of saponin hemolysis of normal human blood with some observations on anemia blood. Amer. J. Physiol. **87**, Nr 2 (1928).
— — The determination of rate of hemolysis by the measurement of tight transmission. Amer. J. Physiol.
- KETZINSKI: Z. Ges. Ärzte Wien. **1854**. Zit. bei FISCHLER u. PAUL.
- KLEIN, B.: Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. Clin. bulgara **50**, Nr 2 (1928).
- KLEINER, G.: Über achlorhydrische Chloranämie. Orv. Hetil. (ung.) (im Druck).
- KLEMPERER: Ther. Gegenw. **1914**.
— Über Arsenbehandlung der perniziösen Anämie.
— u. H. HIRSCHFELD: Der jetzige Stand der Thorium-X-Therapie usw. Ther. Gegenw. **53**.
— — Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Blutkrankheiten mit Thorium X. Ther. Gegenw. **50**.
- KNOLL, W.: Pflügers Arch. **128** (1923).
- KNORR, v.: Die intestinale Coli-Zuckerersetzung. Die Ätiologie der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **43** (1930).
- KORÁNYI, BR. v.: Orvosképzés (ung.) **1927**.
- KOLL: Zur Chemie des antianämischen Prinzips der Leber. Ref. Klin. Wschr. **1931**, 666.
- KÖPPE: Arch. Anat. u. Physiol. **1895**.
- KRAMÁR u. TOMCSIK: Magy. orv. Arch. (ung.) **1924**.
- KRAUSE, F.: Über das Versagen der Lebertherapie bei den funikulären Erkrankungen der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929**.
- KRISTENSON: Beobachtungen über das zahlenmäßige Verhalten der Thrombocyten bei Anaemia perniciosa. Uppsala Läk. för. Förh., N. F. **35**. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **4**.

- KUBÁNYI: A vérátömlesztés (ung.). Budapest 1926.
- KUHN u. ALDENHOVEN: Zit. bei SANEYOSKI.
- KUNKEL: Zur Frage der Eisenresorption. Pflügers Arch. **1891**.
- Blutbildung aus organischem Eisen. Pflügers Arch. **1895**.
- KÜTTNER: Die Bluttransfusion. Arch. klin. Chir. **1924**.
- LAACHE: Anämie. Cristiania 1883.
- LABBÉ, M., R. BOULIN, L. BESANÇON et GOUYEN: Sur les effets de l'opotherapie hépatique dans une anémie grave posthémorragique chez une azotémique. Soc. Bull. méd. Hôp. Paris **45**.
- — PETRESCO et SOULÉ: Un cas d'anémie de BIERMER hepatoresistant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3** (1931).
- LABES: Über den Wirkungsmechanismus des Arsens. Arch. f. exper. Path. **131** (1928).
- LAMBIN et STEENHOUDT: Essai de traitement de l'anémie pernicieuse par des préparations d'estomac desséché. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3** (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**.
- LANDAU: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Eisens im Organismus der Tiere und des Menschen. Z. klin. Med. **46** (1902).
- LAQUA u. LIEBIG: Die Bluttransfusion. Erg. Chir. **1925**.
- LAQUEUR: Zbl. physik. Chem. **1912**. Zit. bei E. HESSE.
- LANDOIS: Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.
- LARRABEE, R. C.: The severe anemias of pregnancy and the puerperium. Amer. J. med. Sci. **170** (1925).
- LAUDA, E.: Über schwere anämische Zustände bei splenektomierten Ratten. „Perniziöse Anämie der Ratten.“ Klin. Wschr. **1925**.
- LAURENS, H. and H. S. MAYERSON: Effects of carbon and mercury and radiation on acetylphenylhydrazin anemia in dogs. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27** (1930).
- LAZARUS: EHRLICH u. LAZARUS: Die Anämie, 1913.
- P.: Aktinium-X-Behandlung, insbesondere der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wschr. **49**.
- LEITNER, Z.: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusion und Leberdiät. Fol. haemat. (Lpz.) **10** (1929).
- LENHARDT, H.: Ersatzorgansubstanz aus Schweinemagen der Leber bei Behandlung der BIERMERSchen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 44.
- LESCHKE, E.: Die Magentherapie leberrefraktärer Fälle von perniziöser Anämie. Med. Klin. **1930**.
- LEVINE and LADD: Pernicious anemia. Hopkins Hosp. Bull. **1921**.
- LEWIS, G. T., TH. E. WEICHELBAUM and J. L. GHEE: Effect of metals purified by electrolytic deposition on hemoglobin regeneration in anemic white rat. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1930**.
- LIAN, C. et V. HELMANN: La méthode de WHIPPLE dans les anémies avec azotémie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**.
- LICHTMANN, E.: Über Erfolge mit Lebertherapie bei einem Falle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie. Med. Klin. **1930**.
- LIEBESNY u. VOGL: Über den Einfluß chronischer Arsenmedikation auf den Stoffwechsel. Klin. Wschr. **1923**.
- LIND: Zit. bei G. BECKER. Acta med. scand. (Stockh.) **1931**.
- LIND, T.: Über die Anisocytose bei perniziöser Anämie und ihr Verhalten nach Lebertherapie. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 15.
- LINDBERG, G.: Über Anämie nach Influenza nebst einigen Bemerkungen zur Eisentherapie der Anämien. Acta med. scand. (Stockh.) **56** (1922).
- LINDBOM, O.: Über absolute Remissionen bei perniziöser Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) **7**, Suppl. (1924).
- Acta med. scand. (Stockh.) **34**, Suppl. (1930).
- LIOTTA D.: Anemia perniciosa, resistente all epatoterapia. Riforma med. **1929**, 2.
- LOMBARDI, E.: La sindrome di Lichtheim (degenerazione subacuta del midollo con anemia). Minerva med. Torino **1931**.
- LONGCHAMPS, J.: Un cas d'échec de la méthode de WHIPPLE au cours d'une anémie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3** (1930).
- LORDELLI, J.: Landw. **1875**. Zit. bei E. HESSE.

- LOTTIG, H.: Über Besserung der funikulären Myelitis bei BIERMERScher Anämie durch Leberbehandlung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**.
- LOTZE: Zit. nach BECKMANN. Kongr. inn. Med. 1931.
- LÖWENBERG, W. u. C. GOTTHEIL: Leberdiät bei 12 Fällen von perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1928**.
- LUCKSCH: Die Colistämme der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **2** (1925).
- MCCALLUM: On the absorption of the iron in the animal body. J. of Physiol. **1894**.
- MACKENZIE, G. M.: Anaemia in hypothyreodism. J. amer. med. Assoc. **86** (1926).
- McKINLAY, L. P.: The influence of liver treatment on the mortality from peniculous anemia. Lancet **1928**.
- MACHT: Studien über das Gift der perniziösen Anämie. Arch. f. exper. Path. **1928**.
- and W. T. ANDERSON: Clinical and experimental studies on phototherapy in pernicious anemia. J. of Pharmacol. **1928**.
- McPEAK and NEIGHBORS: MINOT-MURPHY diet in pernicious anemia. South. med. J. **1927**.
- MALASSEZ: Arch. de Physiol. **1877**. Zit. bei GERHARDT.
- MANN: Zit. bei LEITNER. Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusion und Leberdiät.
- MANSFELD, G.: Vérképzés és pajzsmirigy. (Blutbildung und Schilddrüse). Magy. orv. Arch. **13**, 189—210 (1912). Ref. Zbl. inn. Med. **4**, 512—513 (1912).
- Blutbildung und Schilddrüse. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. 2. Mitt. Pflügers Arch. **152**, 23—49 (1913).
- Blutbildung und Schilddrüse. Z. Baln. **5**, 626—628 (1913).
- MANSON-BAHR and WILLOUGHBY: Quart. J. Med. **1930**.
- MARGRETH, G.: Sulla compassa di una cosiddetta „crisi di sangue“ in un caso di anemia perniciosa etc. Boll. Soc. med.-chir. Modena. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **60**.
- MASING: Arch. f. exper. Path. **66** (1911).
- MASON, H. EDWARD: Pernicious anemia etc. J. amer. med. Assoc. **90** (1928).
- MAYER, BORCHARDT u. KIKUTH: Chemotherapeutische Studien bei der „infektiösen Anämie der Ratten“. Dtsch. med. Wschr. **53** (1927).
- MAYNARD: Salvarsan in pernicious anemia. Brit. med. J. **1913**.
- MEANS, J. H., J. LERMAN and W. B. CASTLE: The coexistence of myxedema and pernicious anemia. New England J. Med. **1931**.
- and W. RICHARDSON: Impressions of nature of pernicious anemia in light of the newer knowledge. J. amer. med. Assoc. **89** (1927).
- MEDEARIS and MINOT: Studies of red blood cell diameter. II. In pernicious anemia before and during marked remission and in myelogenous leukaemia. J. clin. Invest. **3** (1927).
- MEINERTZ, H.: Zur Therapie der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Milzexstirpation. Dtsch. Arch. klin. Med. **162** (1928).
- MELLAND, CH. H.: The treatment of pernicious anemia by liver. Brit. med. J. **1929**.
- MENETRIER: Zit nach Z. LEITNER. Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Transfusion und Leberdiät.
- METTIER and MINOT: The effect of iron on blood formation as influenced by changing the acidity of the gastric contents in certain cases of anemia. J. clin. Invest. **7** (1929).
- — The effect of iron on blood formation as influenced by changing the acidity of the gastroduodenal contents in certain cases of anemia. Amer. J. med. Sci. **1931**, Nr 1.
- MEULENGRACHT, E.: Der chronische, hereditäre, familiäre, hämolytische Ikterus, 1922.
- Large doses of iron in the different kinds of anemia in a medical department. Acta med. scand. (Stockh.) **58** (1923).
- The heredity factor in pernicious anemia. J. med. Sci. **169** (1925).
- Leberextrakt bei perniziöser Anämie. Ugeskr. Laeg. (dän.) **90** (1928).
- Über die Leberbehandlung. Hosp.tid. (dän.) **1928**. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**.
- Pernicious anemia in intestinal stricture. Acta med. scand. (Stockh.) **72** (1929).
- Pernicious anemia and liver treatment. Acta med. scand. Suppl. **34** (1930).
- and HECHT-JOHANSEN: Behandlung der perniziösen Anämie mit Magen und Magenextrakt. Klin. Wschr. **1929**, Nr 37.
- and S. HOLM: Gewichtszunahme bei der Leberbehandlung der perniziösen Anämie Ugeskr. Laeg. (dän.) **1929**.
- — Eosinophilie bei Leberdiät. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1930**.

- MEYER, R. u. BIRCH: Chemisch-physikalische Blutuntersuchungen. Z. exper. Path. und Ther. **120** (1919).
- MICHEL: Zit. nach Z. LEITNER: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusion und Lebertherapie.
- MIDDLETON, W. S.: J. amer. med. Assoc. **91** (1928).
- MILARK, H.: Weitere Erfahrungen über die Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1929**.
- MILLS, E. S.: Canad. med. Assoc. J. Montreal **1928**.
- MINOT, G. R.: Some fundamental clinical aspects of deficiencies. Ann. int. Med. **3** (1929).
- and W. P. MURPHY: Treatment of pernicious anemia with a diet rich in liver. Brit. med. J. **1927**.
- — A diet rich in liver in the treatment of pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **89** (1927).
- — et E. J. COHN: Le traitement de l'anémie pernicieuse par une régime riche en foie etc. Ann. de Méd. **23** (1928).
- — and R. P. STETSON: The response of the reticulocytes to liver therapy: particularly in pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **175** (1928).
- — E. J. COHN and H. A. LAWSON: Treatment of pernicious anemia with liver extract. Amer. J. med. Sci. **1928**.
- — R. P. STETSON and H. A. LAWSON: The feeding of whole liver or an effective fraction in pernicious anemia: the response of the reticulocytes. Trans. Assoc. amer. Physicians **1927**.
- and I. I. SAMPSON: Germanium dioxide as a remedy for anemia. Boston med. J. **1923**.
- MOLDAWSKY: Fol. haemat. (Lpz.) **145** (1928); Med. Welt **1930**; Jb. Kinderheilk. **1926**.
- Kombinierte Applikation von Leber, aktivem Eisenoxyd und bestrahltem Ergosterin zur Behandlung der Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1928**.
- MONDON, H.: Cas de syndrome hémogénique avec anémie grave de type pernicieux traité par la méthode de WHIPPLE. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1928**.
- Un cas d'anémie pernicieuse ayant résisté au traitement hépatique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **929**.
- MOOR, H. F. and A. R. I. DUNGAN: The MINOT-MURPHY diet in the treatment of pernicious anemia. Ir. J. med. Sci. **1927**.
- MORAL: Behandlung Anämischer mit künstlich geschädigtem Eigenblut. Ther. Gegenw. **1922**, Nr 7.
- MORAWITZ: Einige neuere Anschauungen über die Blutregeneration. Erg. inn. Med. **11** (1913).
- Arch. f. exper. Path. **1908**.
- Pathogenese der Anaemia perniciosa. Dtsch. Arch. klin. Med. **159** (1928).
- Über Eisen und Arsenpräparate. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 37.
- Agastrische Anämien und ihre Beziehungen zur Anaemia perniciosa. Arch. f. Verdgskrkh. **47** (1930).
- u. DENECKE: Blut und Blutkrankheiten in BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin. Berlin **1926**.
- u. KÜHL: Klin. Wschr. **1925**, Nr 4.
- — Der Blutumsatz der Normalen unter verschiedenen Bedingungen usw. Klin. Wschr. **1925**, Nr 1.
- u. ZAHN: Klinische experimentelle Beobachtungen über Eisentherapie. Kongr. inn. Med. **1911**, 38.
- MURDOCK: Rich liver diet in the treatment of anemias with reports of cases. Ann. of internat. Med. **1** (1927).
- MURPHY, W. P.: Observation on the treatment of anemia. Surg. etc. **1930**.
- u. H. BRUGSCH: Zur Kritik der Lebertherapie. Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 36.
- u. G. FITZHUGH: Red blood cell Size in anemia. Arch. int. Med. **46** (1930).
- R. T. MONROE and R. FITZ: Changes in compositions of blood in pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **88** (1927).
- MÜHSAM: Zit. nach VEREBÉLY.

- MÜLLER, F.: Virchows Arch. **164** (1901).
- FR.: Über Leukaemia und verwandten Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 10/11.
- G. L.: Experimental bone marrow reactions. Iv. The influence of liver and meat diets on the bone marrow and the regeneration of the red blood cells and hemoglobin. Amer. J. Physiol. **82** (1927).
- and A. SCORPIO: Experimentale bone marrow reactions VI. The adenylation of kidney, pancreas, spleen and brain for blood regeneration in pigeons with nutritional anemia produced by starvation. Amer. J. Physiol. **88** (1929).
- MYAGI, J.: Unsere Erfahrungen mit der totalen Exstirpation des carcinomatösen Magens. Arch. klin. Chir. **149** (1927).
- MYERS, V. C. and H. H. BEARD: The influence of inorganic elements on blood regeneration in nutritional anemia. J. amer. med. Assoc. **93** (1929).
- NAEGELI, O.: Über Frühstadien der perniziösen Anämie und über die Pathogenese der Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **124** (1917).
- Schweiz. med. Wschr. **50**, Nr 31 (1920).
- Ergebnisse und Ziele der heutigen klinischen Hämatologie. Schweiz. med. Wschr. **1923**, Nr 34.
- Allgemeine Gesichtspunkte über Anämien, deren Entstehung und Einteilung. Schweiz. med. Wschr. **1925**, Nr 46.
- Die Analyse der Anämien. Jkurse ärztl. Fortbildg **1926**.
- Über Therapie bei Blutkrankheiten. Vorträge beim Besuch holländischer Assistenzärzte. Zürich 1928.
- Über perniziöse Anämie, neuere Auffassungen und therapeutische Bestrebungen. Jkurse ärztl. Fortbildg **1928**.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl., 1931.
- Wesen und Begriffsfassung der perniziösen Anämie. Rev. belge Sci. méd. **3** (1931).
- u. H. U. GLOOR: Ergebnisse einer Rundfrage über die Erfolge der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **39** (1930).
- NAMMACK: Salvarsan in cryptogenetic pernicious anemia. Med. Rec. **83** (1913). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **6**.
- NARBESHUBER, K.: Die bisherigen Behandlungsergebnisse bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **1928**, Nr 3.
- Strikturanämie und Leberdiät. Med. Klin. **1931**, Nr 11.
- NEIDHARDT, K. u. K. BANNASCH: Zur Kenntnis des Einflusses der Leberdiät auf den gesunden Organismus. Z. klin. Med. **1929**, 111.
- NEISSER: Über arsenbehandlung bei perniziöser Anämie. Ther. Gegenw. **1922**.
- NEU: Münch. med. Wschr. **1921**. Zit. bei NAEGELI.
- NEUBERGER, J.: Entmarkung eines Röhrenknochens in der Behandlung der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 21.
- Zur Kritik der Leberbehandlung der perniziösen Anämie. Med. Klin. **1928**, Nr 21.
- NEUBURGER: Versuche zur Insulinbehandlung der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **53**, Nr 49 (1927).
- Beitrag zur Behandlung der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **881** (1927).
- Zur Kritik der Leberdiätbehandlung der perniziösen Anämie. Med. Klin. **24**, Nr 2 (1928).
- NEUMANN: Sog. perniziöse Anämie der Ratten und Morbus Biermer. Klin. Wschr. **1929**.
- NEWTON, H. F.: Über die Beeinflussung sekundärer Anämien bei Tuberkulösen durch Leberextrakte. Klin. Wschr. **7**, Nr 22 (1928).
- NEY, O.: Behandlung der perniziösen Anämie mit Reizbestrahlung des Knochenmarkes. Münch. med. Wschr. **68**, Nr 45.
- NIEMAYER: Spezielle Pathologie und Therapie. Berlin 1879.
- NISSEN: Z. exper. Med. **28**.
- NITTIS, S.: The blood platelets in pernicious anaemia after livertherapy. Ann. int. Med. **4** (1931).
- NOORDEN, v.: Berl. klin. Wschr. **1895**.
- JAGIĆ: Die Bleichsucht. Wien u. Leipzig 1912.
- NYÁRI, L.: Kongreß des Ungarischen Internistenverein in Budapest. Juni 1931. Ansprache.
- NYFELDT: Provocation d'une anémie perniciouse expérimentelle. C. r. Biol. Soc. Paris **1926**, 94.

- NYSTRÖM, G.: Erfahrungen mit Lebertherapie bei perniziöser Anämie. (Schwedisch.) Kongreßzbl. inn. Med. **54**, 42.
- OEHLECKER: Bluttransfusion. Erg. Med. **9** (1926).
- OEHME: Experimentelles zur Lebertherapie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**.
- OESTEREICH: Über die Häufung der Fälle von Anaemia perniciosa, ihre Ursachen und einige prinzipielle Gesichtspunkte. Krkh.forsch **2** (1926).
- OHNO, M. and O. GISEVIUS: Schwankungsbreite und Schwankungsart der Durchmesser der menschlichen Erythrocyten. Pflügers Arch. **210** (1925).
- OLIVET, S.: Hypochrome Früh- und Remissionsstadien der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1926**.
- OPITZ: Zur Wirkungsweise der Bluttransfusion. Dtsch. med. Wschr. **1923**.
- ORDWAY and GORHAM: The treatment of pernicious anemia with liver and liver extract. J. amer. med. Assoc. **91** (1928).
- OSGOOD: Hemoglobin color index, saturation index and volume index standards in men. Arch. int. Med. **37** (1926).
- and H. D. HASKINS: Relation between cell count, cell volume and hemoglobin content of venous blood of normal young women. Arch. int. Med. **39** (1927).
- PADARI, C.: Sul contenuto in glicogeno del fegato e dei muscoli nell avvelenamento per arsenico. Arch. die Farmacol. sper. **41** (1926).
- PÁKOZDY, K.: Mareninokozta toxikus haemolysises anaemia. Orv. Hetil. (ung.) **1923**, 32.
- PAL, I.: Über Lebernahrung und Blutbeschaffenheit. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 5.
- PANTON, MAITLAND, RIDDOCK: Lancet **1923**.
- PANUM: Experimentelle Untersuchungen über die Transfusion. Virchows Arch. **27** (1863).
- PAPILIAN u. JIANU: Zit. nach GLITSCH. Virchows Arch. **1927**.
- PAPPENHEIM, A.: Die Anämie. KRAUS-BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, 1920.
- PARK, F. E.: Thorium X in the treatment of pernicious anemia etc. Med. Rec. **1913**.
- PASCHKIS, K. u. M. DIAMANT: Beitrag zur Pathologie der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **114**.
- PASSEY, R. D. and CARTER: Variations in the size of the red cells in some experimental anemias in rabbits. Guy's Hosp. Rep. **74** (1924).
- — — Mesurments of the red cells in anemia of sprue and dibotriocephalus latis infection. Guy's Hosp. Rep. **74** (1924).
- PEABODY, F. W.: The pathology of the bone marrow in pernicious anemia. Amer. J. Path. **3** (1927).
- PEPPER, O. H.: Observations on vitally stainable reticulation and chromatic granules in erythrocytes preserved in vitro. Arch. int. Med. **30** (1922).
- A review of our knowledge of the anemias of pregnancy. Med. Clin. N. Amer. **12** (1929).
- PERSONS, E. L.: Studies on red blood cell diameter. J. clin. Invest. **1929**.
- PETERSON, R., H. FIELD and H. S. MORGAN: Liver treatment in the pernicious anemia. J. Amer. med. Assoc. **94** (1930).
- PETRÁNYI: Die Wirkung des Arsens und des Eisens auf die gesamte Blutmenge und sonstige Eigenschaften des Blutes. Fol. haemat. (Lpz.) **35** (1927).
- PHILLIPPS, F. A.: Pernicious anaemia treated with liver diet. Brit. med. J. **1928**.
- PIJPER, A.: Liver diet and the Red Cell Diameter in Addisonian (Pernicious) Anaemia. J. med. Assoc. S. Africa **1928**.
- An improved diffraction method for diagnosing and following the course of pernicious and other anaemias. Brit. med. J. **1929**.
- PITON, R.: Recherches sur les actions caryoclastiques et caryocinetiques des composés arsenicaux. Arch. internat. Méd. expér. **5** (1929).
- PLESCH, J.: Fälle von perniziöser Anämie und Leukämie mit Thorium X behandelt. Berl. klin. Wschr. **20**.
- Über die Dauer der therapeutischen Wirkung des Thorium X. Berl. klin. Wschr. **49**.
- POHLE, K.: Über die Größe und Größenstreuung der roten Blutzellen bei Anämien. Z. klin. Med. **106** (1927).
- PONDER, E.: The Erythrocyte and the action of Simple Hemolysins. Edinburgh. Oliver Boyd **1924**.
- and MILLAR: The measurement of the diameter of the red cells in man. Quart. J. exper. Physiol. **14** (1924).

- PONTIACCIA, L. D. e CAMPANACCI: Sulla cura delle anemie colla ingestione di fegato. *Giorn. Clin. med.* **1928**, No 7.
- PORGES: Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, Nr 52.
- PORTER, W. B. and J. E. RUCKER: The treatment of nontropical sprue with liver extract. *Amer. J. med. Sci.* **179** (1930).
- and H. IRVING: Reticulocytosis produced by liver extract. *Arch. int. Med.* **44** (1929).
- J. P. WILLIAMS, J. C. FORBES and H. IRVING: Aqueous extract. of liver. *J. amer. med. Assoc.* **93** (1929).
- POWERS, J. H. and W. P. MURPHY: The treatment of Secondary Anemia. *J. amer. med. Assoc.* **96** (1931).
- PRADO-TAGLE, E.: Beitrag zur ambulatorischen Tinkturbehandlung mit Thorium X bei perniziöser Anämie. *Berl. klin. Wschr.* **49**.
- PRICE-JONES, C.: The variation in the sizes of red blood cells. *Brit. med. J.* **1910**.
- — The sizes of red blood cells in emphysema. *J. of Path.* **24** (1921).
- — The diameter of red blood cells in pernicious anaemia and in anaemia following haemorrhage. *J. of Path.* **25** (1922).
- — Anisocytosis with special referance to pernicious anaemia. *Guy's Hosp. Rep.* **1924**.
- — Red cell diameters in one hundred healthy persons and in pernicious anaemia: the effect of liver treatment. *J. of Path.* **32** (1929).
- PULFER, H.: Behebung der Schwierigkeiten bei der Behandlung der perniziösen Anämien mit Leber. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 3.
- Rectale Anwendung von Leber bei perniziöser Anämie. *Ther. Gegenw.* **70** (1929).
- QUINCKE: Über perniziöse Anämie. *Slg. klin. Vortr.* **1876**, 100.
- Weitere Beobachtungen über perniziöse Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **80** (1877).
- Über perniziöse Anämie. *Zbl. med. Wiss.* **1877**.
- Über Eisentherapie. *Slg. klin. Vortr.* **1895**, 129.
- Zur Pathologie des Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1880**, 25.
- *Arch. f. exper. Path.* **37** (1896).
- u. HOCHHAUS: Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. *Arch. f. exper. Path.* **37** (1896).
- RAUSCH, Z.: Über große Eisengaben bei Anämien. I. Der Eisenstoß bei der Perniciosa. *Klin. Wschr.* **1924** II.
- Über Heteroproteintherapie der perniziösen Anämie. *Med. Klin.* **1924**, Nr 30.
- RECKZEH: Klärt der Erfolg der Lebertherapie die Pathogenese perniziöser Anämien? *Z. klin. Med.* **108** (1928).
- REIMANN, F.: Zur Eisentherapie der menschlichen Anämie. *Sitzgsber. Med. Klin.* **1929**, Nr 51—52.
- Versuche zur Potenzierung der Wirkung oral verabreichter Leber. Kurze wissenschaftliche Mitteilung. *Med. Klin.* **1931** I.
- u. F. FRITSCH: Vergleichende Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der Eisenverbindungen bei den sekundären Anämien. *Z. klin. Med.* **115** (1931).
- — Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung des Ferrum reductum. *Z. klin. Med.* **117** (1931).
- REINHARDT: Über Arsenotherapie bei Anämien. *Ref. Zbl. inn. Med.* **7** (1913).
- REINITZ, N.: Einiges über die Einwirkung von Lebersubstanzen auf die geformten Bestandteile des Blutes. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **1929**, 156.
- REIST: Die Leistungsfähigkeit der Bluttransfusion in der Therapie der Anaemia graviditatis perniciosiformis. *Schweiz. med. Wschr.* **781** (1928).
- RENSHAW, A.: Treatment of pernicious anaemia with desiccated dog stomach. *Brit. med. J.* **1930**.
- REZNIKOFF, P.: Rectal administration of liver extract (cod). *J. amer. med. Assoc.* **93** (1929).
- RICHARDSON, W. and T. G. KLUMPP: Sprue: Report of a case treated with the authorized liver extract effective in pernicious anaemia. *New England J. Med.* **1928**, 119.
- RICHTER, O., S. MAURER and M. EYL: Treatment of severe botriocephalus latus anemia with a high calor diet rich in liverextract and vitamines. *J. amer. med. Assoc.* **91**, H. 19.

- RIDDLE, M. C.: Pernicious anemia. Blood regeneration during early remission. Arch. int. Med. **46** (1930).
- and C. C. STURGIS: The effect of single massive doses of liver extract on patients with pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **180** (1930).
- RILEY, W. H.: Achlorhydria preceding pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **1925**, 85.
- ROBSCHLEIT-ROBBINS and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anemia. VI. Influence of kidney, chicken and fish livers, and whole fish. Amer. J. Physiol. **79** (1927).
- — — Blood regeneration in severe anemia. XI. Iron effect separated from organ effect in Diet. Amer. J. Physiol. **83** (1927).
- — — Blood regeneration in severe anemia. XVII. Influence of manganese, zinc, copper, aluminium, iodine and phosphates. Amer. J. Physiol. **92**, Nr 2 (1930).
- — — Blood regeneration in severe anemia. XIX. Influence of spinach, cabbage, fusions and orange juice. Amer. J. Physiol. **92** (1930).
- ROESSINGH, S.: Die Beurteilung der Knochenmarksfunktion bei Anämien. Arch. klin. Med. **8** (1922).
- Eisentherapie und Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen. Klin. Wschr. **1924**, Nr 3.
- RONA, MISLOWITZER u. SEIDENBERG: Untersuchung über Autolyse. Biochem. Z. **154** (1924).
- ROSENBERG, W.: Lebertherapie des durch Lungentuberkulose komplizierten hämolytischen Ikterus. Med. Klin. **1931**, Nr 3.
- ROSENOW, G.: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät und bestrahltem Ergosterin Vigantol. Klin. Wschr. **1927**, Nr 33.
- Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. Med. Klin. **1928**, Nr 1.
- Behandlung der perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemagen. Klin. Wschr. **1930**, Nr 9.
- ROSIN u. BIBERGEL: Über vitale Blutfärbung und deren Ergebnisse bei Erythrocyten und Blutplättchen. Z. klin. Med. **1904**.
- RUSSELL, J. S. R., FR. E. BATTON and COLLIER: Brain **1900**.
- SALZMANN: Botriocephalus, liver therapie and reticulocyte-reaction. Acta med. scand. **34**, Suppl. (1931).
- SANEVOSKY: Über den Wirkungsmechanismus des Arseniks bei Anämien. Z. exper. Path. u. Ther. **13** (1913).
- SCHAEFER, M.: Elektroferrolbehandlung sekundärer Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1924**.
- SCHAUMANN: Zur Kenntnis der sog. Botriocephalusanämie. Helsingfors 1894.
- Botriocephalusanämie. 1898.
- u. SALZMANN: Die perniziöse Anämie. SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. 1925.
- u. WILLEBRANDT: Einige Bemerkungen über die Blutregeneration bei Chlorose. Berl. klin. Wschr. **1899**.
- SCHIEDL: Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Med. Klin. **1930**.
- SCHILLING: Wirkungen und Ausblicke der Lebertherapie bei Anaemia perniciosa. Klin. Wschr. **1928**, Nr 19.
- Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 1929.
- Weitere Beobachtungen bei der Lebertherapie der Anaemia perniciosa an 80 Fällen und über die Ursache von Mißerfolgen und Todesfällen. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 41.
- GÄNSSLENS injizierbares Leberextrakt. Ein neuerer Beweis gegen Leberresistenz und für Beeinflussbarkeit der funikulären Medullose. Klin. Wschr. **1931**.
- Die Wirksamkeit der Lebertherapie bei der funikulösen Medullose (Myelose) der Anaemia perniciosa. Fortschr. Ther. **7** (1931).
- SCHLESINGER, W.: Zur Frage der Leberbehandlung bei perniziöser Anämie als diätetische Reiztherapie. Wien. med. Wschr. **1931**.
- SCHMIDT: Surg. etc. **1918**, 27. Zit. bei LARRABEE.
- R. Aussprache. Ver. dtsch. Ärzte Prag. Med. Klin. **1927**, Nr 4.
- SCHMIEDEBERG: Über das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Arch. exper. Path. u. Ther. **33** (1894).
- SCHOEN u. BERCHTOLD: Arch. f. exper. Path. **105** (1925). Zit. nach GLITSCH.
- SCHÖTT: Acta med. scand. **34**, Suppl., 85 (1930).

- SCHOTTMÜLLER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**.
 — Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1929**.
- SCHRILL, A.: Der Einfluß der Leberdiät auf das Blutbild bei der posthämorrhagischen Anämie des Hundes. Fol. haemat. (Lpz.) **1929**.
- SCHULTEN, H.: Wo greift die Lebertherapie bei Perniciosa an. Münch. med. Wschr. **1928**.
 — Der gegenwärtige Stand der Lebertherapie der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929**.
 — Zur Lebertherapie der perniziösen Anämie. Fortlaufende Beobachtung von 25 leberbehandelten Perniciosakranken. Münch. med. Wschr. **1929**.
 — Über den Verlauf der Blutregeneration nach Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **42** (1930).
 — Zur Behandlung hypochromer Anämien mit maximalen Eisendosen. Münch. med. Wschr. **1930**.
 — Über Mißerfolge der Lebertherapie der perniziösen Anämie und ihre Ursache. Münch. med. Wschr. **1930**, 1.
- SCHULTZ, E.: Magentrockenpulver (Ventraemon) bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1931**.
- SCHUMACHER: Über die Wirkungsweise der dreiwertigen und fünfwertigen Arsenpräparate. Biochem. Z. **157** (1925).
- SCHUSTROW: Zur Frage der Funktionsprüfung der blutbildenden Organe. Z. klin. Med. **92** (1921).
- SCHWARTZ, E.: Megaloblastisches Blutbild und Leber. Wien. klin. Wschr. **1928**.
- SCOTT, W.: J. amer. med. Assoc. **1928**, Nr 90.
- SENATOR: Zur Kenntnis und Behandlung der Anämien. Berl. klin. Wschr. **1900**, Nr 3.
- SEYDERHELM, R.: Über die perniziöse Anämie der Pferde. Beitr. path. Anat. **54** (1914).
 — Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **126** (1918).
 — Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Berlin: Julius Springer 1922.
 — Diagnose und Therapie der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1924**.
 — Zur Eisentherapie. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 9.
 — Organisches oder anorganisches Eisen. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 51.
 — Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**.
 — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**.
 — Ergebnisse der diätetischen Behandlung bei der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**.
 — Möglichkeit der Grenzen der Lebertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1929**.
 — K. R. u. R.: Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Berl. tierärztl. Wschr. **1914**.
 — — Wesen, Ursache und Therapie der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. wiss. Tierheilk. **1914**.
 — — Die Ursache der perniziösen Anämie. Arch. f. exper. Path. **1914**.
 — W. LEHMANN u. P. WICHELS: Experimentelle intestinale perniziöse Anämie beim Hund. Klin. Wschr. **1924**.
 — u. OPITZ: Über Leberextraktbehandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**.
 — — Ergebnisse der diätetischen Behandlung bei der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**.
- SEYFARTH, C.: Erfahrungen mit der Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. Dtsch. Arch. klin. Med. **159** (1928).
 — u. R. JÜRGENS: Untersuchungen über das Verhalten der vitalgranulierten roten Blutzellen bei Embryonen und Neugeborenen. Virchows Arch. **266** (1928).
- SHARP, E. C.: An antianemic factor in desiccated stomach. J. amer. med. Assoc. **1929**.
- SIMON, S. u. I. CSOMAY: Az aminosavak elosztása a vérben vérszegénységnél. Magy. orv. Arch. (ung.) **33** (1931).
- SINEK u. REIMANN: Zit. bei REIMANN u. FRITSCH.
- SINGER, K.: Die experimentellen Grundlagen der Theorien über den Wirkungsmechanismus der Leberdiättherapie. Wien. klin. Wschr. **1929**.
 — Studien zum Problem der Blutmauserung. II. Mitt. Über den Einfluß der Leberdiät auf die Funktion des erythrocytischen Systems. Z. exper. Med. **1930**.
- SISTO, P.: Sul azione del torio X nelle malattie del sangue. Boll. Clin. **30**; Riforma med. **29**.
- SKLJAR: Über die Wirkung des kolloidalen Arsens auf das Blutbild des Kaninchens. Fol. haemat. (Lpz.) **1929**.

- SMITH: The treatment of pernicious anemia with a liver extract. *Ann. of internat. Med.* **1** (1928).
- THEOBALD: Zit. nach HEATH u. DALAND.
- SMITHBURN, K. C. and L. G. ZERFAS: The inhibitory action of infection and sever of the hematopoetic response in a case of pernicious anemia. *Ann. int. Med.* **1931**.
- — The neural symptoms and signes in pernicious anemia. *Arch. of Neur.* **25**, 931.
- SNAPPER, I. and I. D. G. DUPREEZ: Behandling van pernicieuse anaemie met preder etc. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1930**.
- SOLMS u. KANISCH: Ist bei der perniziösen Anämie auch die Beeinflussung der funktionellen Myelitis usw. *Fortschr. Ther.* **4**.
- SONNE, K.: Fall von schwerer Anämie (dän.). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **16**.
- SONNENFELD, A.: Remissionsstadien bei der perniziösen Anämie und Bewertung der Lebertherapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**.
- SÖRENSEN: Zit. bei JÖRGENSEN u. WARBURG.
- SORGE, G.: L'epatoterapia degli stati anemici. *Policlinico, sez. prat.* **1928**.
- Il metodo di MINOT e MURPHY nella cura delle anemie a tipo pernicioso. *Policlinico* **1928**.
- SPENGLER: Über Milzextirpation bei perniziöser Anämie usw. *Arch. f. exper. Path.* **33** (1894).
- Zur Frage der Milzextirpation bei der perniziösen Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **1930**.
- SPARRY, ELDEN, ROBSCHKEIT-ROBBINS and WHIPPLE: Blood regeneration in sever anemia. *J. of biol. Chem.* **1929**.
- STAHL u. BACHMANN: Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie. *Z. klin. Med.* **104** (1926).
- STARKENSTEIN, E.: Die derzeitigen pharmakologischen Grundlagen einer rationellen Eisen-therapie. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 5.
- Zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse usw. *Ver. dtsch. Ärzte Prag, Sitzgsber. Med. Klin.* **1929**.
- Die pharmakologische und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel. *Erg. Med.* **14** (1930).
- u. WEDEN: Weitere Beiträge zur Pharmakologie und Physiologie des Eisens. *Klin. Wschr.* **1928**.
- — Über das Schicksal des anorganischen Eisens in überlebenden Organen. *Arch. f. exper. Path.* **1928**.
- — Über das Verhalten des Eisens im Organismus nach Zufuhr komplexer und organischer Eisenverbindungen. *Arch. f. exper. Path.* **1930**.
- STARR, P.: *Amer. J. med. Sci. Philad.* **1928**. Zit. bei SEYDERHELM: *Erg. Med.* **13**.
- STEINBRINCK: Weitere Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**.
- STEINITZ, H.: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. *Ther. Gegenw.* **1928**.
- STEPHAN, R.: Symptomatische Polyglobulie und Lebersubstanztherapie. *Klin. Wschr.* **1930**.
- STERN: Perniziöse Anämie und Bluttransfusion. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1930**.
- STIEGER, G.: Über die Wirkung von Blut und Eisen bei der Aderlaßanämie des Hundes. *Arch. f. exper. Path.* **137** (1928).
- Zur Behandlung der perniziösen Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 31.
- STOCKMANN u. GRIEG: *J. of Physiol.* **1898**. Zit. bei HESSE.
- STOELZNER, W.: Ein Vorschlag zur Behandlung der BIERMERSCHEN Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1921**.
- STOFFEL u. SCHWAB: Über ein neueres Eisenarsenpräparat in kolloidaler Lösung. *Münch. med. Wschr.* **1923**.
- STRANDELL, B.: A case of pernicious anemia etc. *Acta med. scand. (Stockh.)* **72**.
- STRASSER u. NEUMANN: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen und die Wirkung von Eisen und Arsen. *Med. Klin.* **1909**, Nr 34.
- STRISOWER, R.: Beitrag zur Wirksamkeit der Leberdiät bei verschiedenen Formen der experimentellen Anämien der Hunde. *Wien. med. Wschr.* **1928**.
- STURGIS, C. C. and R. ISAACS: Dessicated stomach in the treatment of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **93** (1929).
- — and M. SMITH: The treatment of anemia with a liver extract. *Ann. int. Med.* **1** (1928).
- SWJADSKAJA: *Exper. Med.* **52** (1926).

- TALLQUIST: Experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1899.
- TANANEK, F.: Resultate der Behandlung der perniziösen Anämie mittels Radiumbestrahlung. Strahlenther. **25**.
- TARTAKOWSKY: Über Resorption und Assimilation des Eisens. Pflügers Arch. **101** (1904).
- TATARKA, H. u. K. H. GOLDMANN: Verwirrungszustände bei der Lebertherapie der perniziösen Anämie. Med. Klin. **1929 II**.
- TAYLOR, G. B., E. J. MANWELL, F. S. ROBSCHKEIT-ROBBINS and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anaemia. XX. Conservation of SHEEP and GOOSE. Hemoglobin Given Intravenously to form dog Hemoglobin. Amer. J. Physiol. **92**, Nr 2 (1930).
- TEDESCO, P. A. e D. CORDA: L'opoterapia epatica nei malattie di fegato. Arch. Sci. med. **1930**, 54.
- TESCHENDORF, H. J.: Zur Differenzierung der Achylien durch fraktionierte Magenausheberung nach Histamininjektion unter gleichzeitiger Untersuchung des Harnpepsins. Dtsch. Arch. klin. Med. **1927**, 155.
- W.: Über die Bestrahlung des ganzen menschlichen Körpers bei Blutkrankheiten. Strahlenther. **25**.
- THAYSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **34**, Suppl. (1930).
- THONE: Traitement des anémies graves par l'opotherapie. Arch. méd. belges **81** (1928).
- TILGREEN: Acta med. scand. (Stockh.) **34**, Suppl. (1930).
- TRAUOGOTT: Über zeitliche Heilungen von Fällen echter perniziöser Anämie durch kombinierte Arsen-Atophan-Behandlung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**.
- TSCHERKES, L. u. G. GOLDSTEIN: Phytotoxisches Phänomen bei Anaemia perniciosa und sein Verhalten während der Lebertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**.
- TÜRK, W.: Vorlesungen über klinische Hämatologie. Leipzig 1912.
- Klinische Hämatologie, 1914.
- TUSCHERER, S.: Über Lebertherapie bei Säuglingsanämien. Mschr. Kinderheilk. **39**.
- TUSZEWSKI: Über Elarson. Münch. med. Wschr. **60** (1913).
- TZANCK, A.: Traitement des anémies graves par les extraits hépatiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. **44**, No 24 (1928).
- UCKO, H.: Zur Differenzierung der Anämien usw. Z. klin. Med. **117** (1931).
- ULLMANN: Arsenwirkung, Arsengewöhnung und Arsenvergiftung. Wien. klin. Wschr. **1922**.
- UNGLEY, C. C.: The stomach and pernicious anemia. Newcastle med. J. **1929**.
- and M. M. SUSMAN: Subacute combined degeneration of the cord: Symptomatology and effects of liver therapy. Brain **1929**.
- UNVERRICHT: Thyreoida und Erythropoese. Klin. Wschr. **1923**, Nr 4.
- Anämie bei Hyperthyreose. Klin. Wschr. **1923**.
- VALENTIN: Normoblast, reticulocyte, erythrocyte. J. of Path. **31** (1928).
- VAIDYA: Zit. VAUGHAN: Critical review: The liver treatment of anaemias. Quart. J. Med. **3** (1930).
- VARGA, L.: Insulin bei der Behandlung der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**.
- L'application de l'insuline dans la traitement de l'anémie perniciouse. Paris méd. **1929**.
- Inwiefern bedeutet die Verwendung von Leberpräparaten einen Fortschritt auf dem Gebiete der Behandlung der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1930 II**.
- VASILE, B.: La terapia epatica nelle anemie gravi dei lattanti. Considerazioni sulla entità nosologica dell'anemia pseudoleucemica di JACKSCH-HAYEM. Pediatr. riv. **37** (1929).
- VAUGHAN, J.: Investigation of a series of cases of secondary anaemia treated with liver or liverextract. Lancet **214**, Nr 21 (1928).
- Critical review: The liver treatment of anaemias. Quart. J. Med. **3** (1930).
- The gain in body weight associated with remissions in pernicious anemia. Arch. int. Med. **47** (1931).
- G. L. MULLER and L. ZETZEL: The response of grain-fed pigeons to substances effective in pernicious anemia. Brit. J. exper. Path. **11** (1930).
- VEDDER, A.: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (ADDISON-BIERMERSche Krankheit) usw. Erg. inn. Med. **38** (1930).
- VELDEN, R. VON DEN and P. WOLFF: Handbuch der praktischen Therapie als Ergebnis experimenteller Forschung, Bd. 2. 1927.
- VEREBÉLY, T.: Verh. Ges. ung. Chir. Budapest **1924**.
- WADDEL, J., H. STEENBOCK and E. B. HART: Iron in nutrition. The ineffectionness of high doses of iron in curing anemia, in the rat. J. of biol. Chem. **83** (1929).

- WAGNER, A.: Über die Behandlung von Anämien mit Ferrochlorid. *Med. Klin.* **1931**, Nr 15.
- WAHLBERG, J.: Liver diet and reticulocyte reaction in simple anemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) **72** (1929).
- Liver diet and reticulocyte reaction in simple anemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) **34**, Suppl. (1930).
- WÄLCHLI: *Fol. haemat.* (Lpz.) **27** (1922).
- WALINSKI: Behandlung der perniziösen Anämie mit Bluttransfusionen und gleichzeitigen Insulingaben. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**.
- WALTER: Klinische und experimentelle Beobachtungen bei der Transfusion kleiner Blutmengen in der Therapie der perniziösen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 26.
- WALTERHÖFER: Die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Adrenalininjektionen. *Arch. klin. Med.* **135** (1921).
- u. SCHRAMM: Die Behandlung der perniziösen Anämie durch Entmarkung der Röhrenknochen. *Med. Klin.* **20**.
- WALTZ: *Z. exper. Med.* **31**. Zit. bei KAZNELSON.
- WARBURG, O.: Oberflächenreaktionen in lebenden Zellen. *Z. Elektrochem.* **1922**.
- Beitrag zur Biologie der roten Blutkörperchen. *Z. physiol. Chem.* **56**.
- u. BREFELD: Über die Aktivierung stickstoffhaltiger Kohlen durch Eisen. *Biochem. Z.* **145** (1924).
- WATKINS, CL. H. and J. R. BERGLUND: Analysis of morphological changes in pernicious anemia following administration of liver. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **1927**, Nr 3.
- Effect of liver extract on erythrocytes and reticulocytes in normal individuals. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**.
- WAUGH, TH. R.: Hypochromic anemia with achlorhydria. *Arch. int. Med.* **47** (1931).
- WEARN, W. A.: The length of life of transfus. erythrocytes in patients with primary and secondary anemia. *Arch. int. Med.* **29** (1922).
- WEBER, O.: Über parenterale Behandlung schwerer Anämien usw. *Med. Klin.* **1921**, Nr 9.
- WEIBEL: Aussprache zur Eisentherapie der menschlichen Anämie. *Med. Klin.* **1929**, Nr 51/52.
- WEINBERG, M. et J. ALEXA: Du mécanisme de l'action du foie dans le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de WHIPPLE. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99** (1928).
- WEINER u. KAZNELSON: *Fol. haemat.* (Lpz.) **32** (1926).
- WEISKE: Zit. bei HESSE. *Erg. ges. Med.* **10**.
- WEISS, GY.: Does iron or arsenic act on the bone marrow in post hemorrhagic anemias. *Fol. haemat.* (Lpz.) **33** (1926).
- u. L. HOLLÓS: Vizsgálatok a bilirubin vörösvérsejtszaporító hatásáról. *Orv. Hetil.* (ung.) **1928**, Nr 38.
- WELCKER: Zit. bei JÖRGENSEN u. WARBURG. *Acta med. scand.* (Stockh.) **66** (1927).
- WENDT, H.: Gibt es Versager der Lebertherapie bei der BIERMERSCHEN Anämie? *Münch. med. Wschr.* **1930**.
- WEST, R.: On feeding certain liver constituents in pernicious anemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**.
- Pernicious anemia as a deficiency disease. *Ann. int. Med.* **3** (1929).
- and M. HOWE: A crystalline derivative of an acid present in liver active in pernicious anemia. *J. of biol. Chem.* **88** (1930).
- WHIPPLE, G. H.: Experimental anemias, diet factors and related pathologic changes of human anemias. *J. amer. med. Assoc.* **91** (1928).
- and F. S. ROBSCHT-ROBBINS: V. Influence of striated and smooth muscle feeding. *Amer. J. Physiol.* **79** (1927).
- — — VIII. Influence of bone marrow, spleen, brains and pancreas feeding. *Amer. J. Physiol.* **80**.
- — — XVI. Optimum iron therapy and salt effect. *Amer. J. Physiol.* **92** (1930).
- — — XVIII. Influence of liver and blood sausage, veal, eggs, chicken and gelatin. *Amer. J. Physiol.* **92** (1930).
- — — and G. B. WALDEN: XXI. A liver fraction potent in anemia due to hemorrhagic. *Amer. med. Sci.* **1930**, Nr 5.
- WIECHMANN u. SCHÜRMEYER: Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146** (1925).

- WIECHOWSKI: Ver. dtsch. Ärzte Prag, Sitzgsber. Med. Klin. 1927, Nr 4. Auch zit. bei STARKENSTEIN: Erg. Med. 14 (1930).
- WIENER u. DERRA: Zur Statistik und Transfusionsbehandlung der perniziösen Anämie. Med. Klin. 1928.
- WILD: J. Landw. 22 (1874). Zit. bei FISCHLER u. PAUL: Z. klin. Med. 99 (1924).
- WILDEGANS: Zit. bei OEHLECKER.
- WILLEBRANDT: Perniziöse Anämie mit ungewöhnlichem Remissionsstadium. Acta med. scand. (Stockh.) 56 (1922).
- WILKINSON: Pernicious anemia etc. Brit. med. J. 1930.
 — Treatment of pernicious anemia with hog stomach report of 108 cases. Brit. med. J. 1931.
 — and W. BROCKBANK: Pernicious anemia preliminary note etc. Brit. med. J. 1929.
 — — Pepsin in treatment of pernicious anemia. Clin. J. 1930.
 — — Pernicious anemia. Difficulties etc. Acta med. scand. (Stockh.) 74 (1930).
 — and TH. OLIVER: Some clinical conditions associated with achlorhydria. Lancet 1931.
- WILLIAMSON, CH. and H. N. ETS: The value of iron in anemia. Arch. int. Med. 36 (1925).
- WILLS, L.: Treatment of „pernicious anemia of pregnancy“ and „tropical anemia“. Brit. med. J. 1931.
- WINTERFELD: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Coliautovaccinen. Münch. med. Wschr. 1924, Nr 7.
- WINTROBE, M. M.: The volume and hemoglobin content of the red blood corpuscle. Amer. J. med. Sci. 177 (1929).
 — Hemoglobin content, volumen and thickness of the red blood corpuscle in pernicious anemia etc. Amer. J. med. Sci. 1931, 181.
- WITHBY, L. E. H.: Leukocytic changes resulting from the treatment of pernicious anemia with liver. Lancet 214 (1928).
- WITTS, L. J.: Inefficacy of liver treatment in essential thrombopenia. Lancet 1931.
- WOLFF, E. G. K.: Acht Erfolge mit einem neueren Lebermittel (Heprakton Merck) bei Anaemia perniciosa. Münch. med. Wschr. 1929.
 — V.: Funiculäre Myelose und Leberdiät. Med. Klin. 1928.
- WOLLENBERG, H.: Die Schilddrüsentherapie bei Anämien. Med. Klin. 1923, Nr 17.
- WOOD, E. J.: Pernicious anemia, its relationship to sprue. Amer. J. med. Sci. 169 (1925).
 — W.: Zit. bei MINOT, MURPHY and STETSON.
- WREDE: Zit. nach BECKMANN: Kongr. inn. Med. 1931.
- WRIGHT, G. P. and BARBARA ARTHUR: The influence of liver extract effective in pernicious anaemia etc. J. of Path. 33 (1930).
- YATES and THALIMER: Treatment of pernicious anemia etc. J. amer. med. Assoc. 87 (1926).
- ZADEK, I.: Zur Therapie des Morbus Biermer. Dtsch. med. Wschr. 1924.
 — Leberbehandlung und Pathogenese des Morbus Biermer. Med. Klin. 24 (1928).
 — Das weiße Blutbild bei der perniziösen Anämie insbesondere bei Blutkrisen. Klin. Wschr. 1929, Nr 49.
 — Leitsätze zur Behandlung des Morbus Biermer. Ther. Gegenw. 1930.
 — u. K. BURG: Innenkörperanämien. Fol. haemat. (Lpz.) 41, H. 4 (1930).
- ZERFAS, L. G.: Liver extract for pernicious anaemia: Blood changes during the first month: report of one hundred and one cases. Arch. int. Med. 47 (1931).
- ZIEMSEN, v.: Über Transfusion. Münch. med. Wschr. 1894, Nr 18.
- ZIH, A.: Die hämopoetische Wirkung von verfütterter Milz. Pflügers Arch. 218.
- ZIMMER: Z. exper. Med. 1922. Zit. bei E. HESSE.
- ZUCCOLA: A proposito della cura arsenicale. Policlinico, sez. prat. 1923.
 — Il metodo di WHIPPLE per la cura dell' anaemia perniciosa. Rinasc. med. 5.
- ZUCKER, T. F. and H. D. KESTEN: A study of saponin hemolysis of reticulocytecontaining blood. Amer. J. Physiol. 87, Nr 2 (1928).

I. Einleitung.

Die Zusammenstellung dieser Monographie ist durch die ungemein großen Fortschritte motiviert, die die Therapie der Anämien bekannterweise in den letzten Jahren erfahren hat. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Fortschritte zielbewußten experimentellen, hauptsächlich von Amerika ausgehenden Forschungen zu verdanken sind. Der Nutzen dieser Experimente ist jedoch nicht ausschließlich auf die Erschaffung neuer therapeutischer Möglichkeiten, neuer Behandlungsweisen beschränkt — mag auch der Erfolg scheinbar in dieser Hinsicht am großartigsten zu sein — sondern auch der durch dieselben eröffnete tiefere Einblick in das Wesen der verschiedenen Anämien muß als gleichwertiger Fortschritt betrachtet werden, da dadurch wieder die therapeutische Indikationsstellung durch Neuerungen bereichert wurde, die eine viel rationellere Behandlung der Anämien ermöglichen. Auch die Fortschritte der hämatologischen Diagnostik sind unbestreitbar und auch dies ist ein wertvolles Ergebnis, kennt doch ein jeder die oft außerordentlichen Schwierigkeiten, die eine Identifizierung in gegebenem Falle oft sozusagen unmöglich machen. Die therapeutischen Versuche und die klinischen Erfahrungen ermöglichten schließlich die Ableitung von Kriterien, nach welchen wir Erfolg oder Mißerfolg unserer Behandlung bedeutend früher als zuvor erkennen können, was wieder eine Kontrolle der Wirksamkeit, ja sogar eine Bestimmung des Wirkungsgrades einzelner Medikamente möglich machte.

Damit habe ich auch den Leitfaden meiner folgenden Ausführungen angegeben. In erster Linie sollen die therapeutischen Indikationen behandelt werden. Dazu benötigen wir eine möglichst einheitliche und einfache Gruppierung der Anämien. Es ist nicht mein Zweck, dadurch eine neue Einteilung der Anämien zu schaffen, da eine solche nicht notwendig ist. Sozusagen jeder Hämatologe und Pathologe verfügt über eine eigene Einteilung und eine jede hat ihre Berechtigung. Der Zweck einer Einteilung ist gewöhnlich: ein System in das Labyrinth der Anämien zu bringen und eine Grundlage zu deren Besprechung zu schaffen und zu diesem Zwecke ist jede Einteilung geeignet. Die gewaltigen Fortschritte der Therapie in den letzten Jahren erfordern aber eine ähnliche Systematisierung auch auf dem Gebiete der therapeutischen Indikationsstellung und nach meiner Ansicht wird dieser Forderung auch dadurch gedient, wenn wir die Anämien nach ihrer Behandlungsweise gruppieren. Insbesondere gilt dies für die medikamentöse Behandlung. In dem ersten Teile meiner Arbeit werde ich versuchen, eine solche Gruppierung zu entwerfen. Dann möchte ich jene Erscheinungen behandeln, die uns die Beurteilung der therapeutischen Erfolge ermöglichen. Diese beiden Abschnitte dienen etwa als Einleitung zur ausführlichen Behandlung der Therapie, wobei ich das Hauptgewicht auf die schönen Erfolge der letzten Jahre legen will. Ebendeshalb werde ich mich hauptsächlich mit der medikamentösen Therapie befassen, da die Fortschritte auf diesem Gebiete die hervorragendsten sind. Die sonstigen Behandlungsweisen können keineswegs ähnliche aufweisen, sie sind sogar in mancher Beziehung durch die Fortschritte der medikamentösen Therapie modifiziert, manchmal sogar in ihrem Anwendungsgebiete eingeschränkt worden. Indem ich diese Kapitel der sonstigen Behandlungsweisen etwas stiefmütterlich

behandeln werde, lege ich dabei das Hauptgewicht eben auf die Ausführung dieser Änderungen.

II. Allgemeiner Teil.

A. Versuch einer Gruppierung der Anämien zwecks einer einheitlichen therapeutischen Indikationsstellung.

Die Einteilung der Anämien nach deren Ätiologie ist ein sehr altes Bestreben; leider ist eine solche Gruppierung trotz deren wissenschaftlicher Berechtigung nicht durchführbar, da eine solche Einteilung nur dann von praktischem Werte wäre, wenn die Ätiologie zumindestens des größeren Teiles der Anämien bekannt wäre. Die Gruppe der Anämien „unbekannter Genese“ ist jedoch auch heute noch sehr groß. Andererseits würde eine solche Einteilung Anämien, die nach dem klinischen und anatomischen Bilde zusammengehören, wie z. B. die BIERMERSche Anämie und die Bothriocephalusanämie in verschiedene Gruppen einreihen nur aus dem Grunde, daß die Ursache der einen unbekannt und die der anderen bekannt ist. Deshalb hat die uralte Einteilung, die ebenfalls auf ätiologischer Grundlage primäre und sekundäre Anämien unterscheidet, im Laufe der Zeit immer mehr Gegner gefunden. Ursprünglich war jede Anämie unbekannter Ursache eine primäre und jede Anämie, deren Ursache klinisch oder zumindestens anatomisch feststellbar war, eine sekundäre. Während GRAWITZ im Jahre 1907 die Anämien noch in dieser Gruppierung behandelt, gebraucht er im Jahre 1911 in seiner neueren, ebenfalls ätiologischen Einteilung nicht mehr die Ausdrücke „primär“ und „sekundär“. Für EHRlich war nur noch die BIERMERSche Anämie eine primäre, alle übrigen nannte er sekundär. BIRCH-HIRSCHFELD hatte die Unhaltbarkeit des Ausdruckes „primär“ eingesehen und empfahl dafür die Bezeichnung „kryptogenetisch“ und bald darauf brach die Auffassung durch, daß eigentlich jede Anämie eine „sekundäre“ ist, da ja jede Anämie eine Ursache haben muß. Ebendeshalb wählte PAPPENHEIM die Pathogenese als Grundlage und empfahl die Ausdrücke „primär“ und „sekundär“ in einem anderen Sinne: als primäre wären jene Anämien zu betrachten, die auf einer Schädigung des Knochenmarkes beruhen (primär myelopathisch, myelophthisisch, myelotoxisch), als sekundäre demgegenüber jene, deren Ursprung in einer Zerstörung des Blutes zu suchen war (sekundär hämophthisisch, hämotoxisch). Auch NÄGELI benützt die Ausdrücke „primär“ und „sekundär“ in einem anderen Sinne: er hält es für logischer, die Anämien in primär myelogene und sekundär myelogene Gruppen einzuteilen. Die Benennungen, resp. die Einteilung der Anämien in primäre und sekundäre Gruppen konnte sich in keinem der oben erwähnten Sinne der Worte einbürgern; der verschiedenartige Gebrauch der Benennungen hat ebenfalls nicht zur Klärung der Frage beigetragen. Über „primäre Anämien“ wird heute nicht mehr gesprochen, „sekundäre Anämie“ ist hingegen noch immer eine beliebte Ausdrucksweise, obwohl es jetzt tatsächlich vollständig unklar ist, was eigentlich unter dieser Benennung gemeint wird. Im allgemeinen wird dieser Ausdruck anscheinend vorwiegend für die gewöhnlich als Folgeerscheinung anderer Erkrankungen auftretenden hypochromen Anämien gebraucht. In welchem Sinne des Wortes auch diese Ausdrucksweise benützt wird, wird sie

immer nur zu Mißverständnissen und Unsicherheiten führen, dennoch wird sie kaum aus der medizinischen Nomenklatur auszumerzen sein. Wenn wir sie trotzdem benützen wollen, so ist es sehr richtig, wenn wir mit SCHULTEN präzisieren, was wir darunter verstehen. SCHULTEN unterscheidet nämlich sekundäre Anämien im hämatologischen Sinne = hypochrome Anämie und im klinischen Sinne = Anämie mit bekannter Ursache, welche Begriffsbestimmung auch ich nur befürworten kann.

Die Einteilungsweise, die auf Grund der Ätiologie primäre und sekundäre Anämien in irgendeiner der oben erwähnten Deutungsweisen unterscheidet, bedeutet aber für die therapeutische Indikationsstellung keine Erleichterung. Diese ätiologische Einteilung kann zwar für die kausale Therapie als übersichtliche Unterlage dienen, die kausale Therapie ist jedoch, wie wichtig sie auch an und für sich sein mag, nur ein Bruchteil der therapeutischen Möglichkeiten.

Eine beliebte Einteilungsweise der Anämien ist die Einteilung nach deren Pathogenese. Die meisten Autoren haben jedoch eingesehen, daß, wenn auch eine solche Einteilung vom wissenschaftlichen Gesichtspunkte aus betrachtet gerechtfertigt ist, dieselbe den praktischen diagnostischen Erfordernissen nicht entspricht. Deshalb wurden die pathogenetischen Einteilungen häufig mit anderen Prinzipien kombiniert, meist in der Weise, daß der Regenerations-typus des Knochenmarkes, d. h. das qualitative rote Blutbild ebenfalls berücksichtigt wurde. Eine solche Kombination stellen die Einteilungen von PAPPENHEIM, TÜRK, BÜRGER usw. dar. Wie wir später sehen werden, bedeutet eine solche Einteilung für die therapeutische Indikation bereits eine wesentliche Erleichterung, eben wegen der Einbeziehung des qualitativen roten Blutbildes.

Die Einteilung der Anämien kann jedoch auch ausschließlich auf dem qualitativen Blutbilde beruhen und eine solche Einteilung ist auch gerechtfertigt, da ja eigentlich das rote Blutbild der Ausdruck der Funktion des Knochenmarkes ist. Daß bei den verschiedenen Anämien der Regenerations-typus des Knochenmarkes ein anderer ist, ist eine alte Erfahrung und fällt zeitlich sozusagen mit den ersten mikroskopischen Blutuntersuchungen zusammen. Die Frage ist nun: welche Eigenschaften des roten Blutbildes sind für die pathologischen Regenerationstypen am meisten charakteristisch und für eine solche Einteilung am besten geeignet?

WELCKER (1854) war der erste, der quantitative Hämoglobinbestimmungen ausführte. Bald darauf prägten JOHANNES DUNCAN und HAYEM den Begriff des Färbeindex. DUNCAN fand bei Chlorose einen kleinen Index; HAYEM führte zahlreiche Untersuchungen aus und fand, daß der Index bei mäßig schweren Anämien unter 1, bei schweren Anämien gleich 1 oder sogar auch größer als 1 sein kann.

Seit dieser Zeit hat sich die Bestimmung des Färbeindex allgemein eingebürgert, was auch durch die Einfachheit der colorimetrischen Hämoglobinbestimmungsmethoden begünstigt wurde. Der Begriff des Färbeindex gab die Veranlassung zu der Einteilung der Anämien in hyper- und hypochrome Gruppen und dies ist auch heute noch die Grundlage einiger hämatologischer Einteilungen. In die Gruppe der hyperchromen Anämien gehörte anfänglich nur die BIERMERsche Anämie, die übrigen, allgemein „sekundär“ bezeichneten Anämien wurden der hypochromen Gruppe zugeteilt. Eine solche, auf dem Färbeindex fußende

Einteilung entspricht den praktischen Forderungen sehr gut und auch die therapeutischen Indikationen lassen sich derselben gut anpassen; das Blutbild der Anämien weist jedoch, wie wir später sehen werden, noch andere Besonderheiten auf, die eine noch exaktere Differenzierung und dadurch eine noch präzisere Charakterisierung der Anämien ermöglichen.

Nach JÖRGENSEN und WARBURG, deren Arbeit eine Fülle historischer Angaben enthält, versuchte bereits LEUWENHOOK die Größe der roten Blutkörperchen zu messen. Auf pathologische Differenzen in der Zellgröße wurde zuerst WELCKER aufmerksam, der 1864 bemerkte, daß bei der Chlorose die Erythrocyten klein sind. Seither haben zahlreiche Autoren die Erythrocytengröße in pathologischen Fällen untersucht. HAYEM war der erste, der in einem Falle von perniziöser Anämie große Zellen, Gigantocyten beobachtete und auch QUINCKE konnte dies bestätigen. Die Feststellung, daß bei der perniziösen Anämie die Zellen im allgemeinen groß und für diese Krankheit charakteristisch sind, wird anscheinend LAACHE zugeschrieben, doch hat nach JÖRGENSEN und WARBURG SÖRENSEN dies schon früher (1874) festgestellt und außerdem noch betont, daß demgegenüber die Zellen der Chlorose klein sind. Erwähnenswert ist, daß bereits HAYEM bemerkt hatte, daß der Färbeindex klein ist, wenn die Zellen klein sind.

Eine lange Zeit mußte verstreichen, bis die Bedeutung der Messung der Zellgröße, d. h. die Bedeutung der Größenunterschiede der roten Blutkörperchen gebührend anerkannt wurde. In der letzten Zeit haben sich zahlreiche Autoren mit Zellmessungen befaßt. GRAM, LAACHE, SCHAUMANN, MEULENGRACHT, SCHAUMANN und WILLEBRANDT, PRICE-JONES, PASSEY und CARTER, PONDER und MILLAR, OHNO und GISEVIUS, SHAKLE und HAMPSON, JÖRGENSEN und WARBURG, v. BOROS, WIECHMANN und SCHÜRMEYER und POHLE haben durch eingehende Messung der Zellgröße in ungezählten Fällen die charakteristischen Größenverhältnisse der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Anämien bis in die kleinste Einzelheit festgestellt. In den letzten Jahren wurde die Zellmessung besonders in Amerika allgemein geübt und zahlreiche diesbezügliche Arbeiten sind dort erschienen, unter welchen ich die Arbeiten von MURPHY, MONROE und FITZ, MURPHY und FITZHUGH, DAVIDSON und McCRIE, BELL, THOMANS und MEANS, FITZHUGH und PEARSONS, HADEN, PONDER und Mitarbeiter erwähnen will, sowie die neueren Arbeiten von PRICE-JONES aus England.

Eine ausführliche Behandlung der Technik der Zellmessung würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten und, so will ich nur erwähnen, daß sämtliche, mit verschiedener Methodik ausgeführte Messungen brauchbare Resultate liefern. Man muß aber wissen, daß die aus den Trockenpräparaten, an welchen die meisten englischen und amerikanischen Autoren — nach PRICE-JONES — ihre Messungen vornahmen, gewonnenen Werte bedeutend kleiner sind als die Werte aus Nativpräparaten, an welchen allgemein auf dem Kontinente gearbeitet wird. Nach den Angaben verschiedener Autoren beträgt der Mittelwert des Durchmesser (mean diameter) aus mehreren 100, evtl. mehreren 1000 Zellen berechnet im Trockenpräparate z. B. beim gesunden Menschen $7,2-7,4\mu$, im Nativpräparate hingegen $7,5-7,7\mu$. Bei Berücksichtigung dieser Differenz sind die Resultate beider Messungsweisen zu verwerten. PONDER und MILLARS Mittelwert von $8,55\mu$ beim gesunden Menschen erscheint auch mir als unwahrscheinlich

hoch und diese Autoren stehen mit ihrem hohen Werte ziemlich allein da. Die Größenverhältnisse der roten Blutkörperchen sind durch die Berechnung des mittleren Durchmessers eigentlich schon sehr gut charakterisiert, die Darstellung der Messungsergebnisse in Variationskurven gewährt uns jedoch einen noch viel tieferen Einblick in die qualitativen Verhältnisse des roten Blutbildes, da der Anteil an verschiedenen großen Zellen zahlenmäßig angegeben wird und somit die Größe der Anisocytose, der „Streuung“, in gebührender Weise dargestellt wird. Diese „PRICE-JONES-Kurven“ sind in England und Amerika sehr beliebt, und auch ich habe die Resultate meiner Untersuchungen in solchen Kurven dargestellt. Betreffs weiterer Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten von PRICE-JONES, sowie auf meine diesbezüglichen Abhandlungen.

Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß bei den hypochromen Anämien die Mikrocytose dominiert. Die Größe des Färbeindex geht parallel mit der Zellgröße, so daß wir die hypochromen Anämien mit Recht mikrocytäre Anämien nennen können. Besonders charakteristisch ist die Mikrocytose für die Chlorose. Nach den Untersuchungen von KLEINER ist bei der zuerst von KAZNELSON beschrieben und von ihm als achlorhydrische Chloranämie bezeichneten Erkrankung das Blutbild mit jenem der Chlorose vollkommen identisch: mikrocytär. Ebenso besteht eine Mikrocytose bei den ebenfalls meist hypochromen posthämorrhagischen Anämien. Es ist bekannt, daß die verschiedenen Untersuchungen noch in einer ganzen Reihe der Anämien eine Mikrocytose feststellen konnten und im allgemeinen sind dies jene Anämien, die wir gewöhnlich als sekundäre oder einfache Anämien bezeichnen. Eine Mikrocytose weist außerdem noch der familiäre hämolytische Ikterus auf.

Der Gruppe der mikrocytären Anämien steht jene der makrocytären gegenüber. An dieser Stelle muß ich kurz erklären, was ich unter Makrocyten verstehe, da anscheinend in der Literatur die Benennungen Makro- und Megalocyt oft im gleichen Sinne gebraucht werden. Makrocyten werden gewöhnlich die Zellen von 9—12 μ Durchmesser genannt. Von großer Bedeutung für die ganze Frage der Makrocyten und der Makrocytose waren die Arbeiten von SCHAUMANN, SCHAUMANN und ROSENQUIST, SCHAUMANN und WILLEBRANDT, TALLQUIST, GRAM und der übrigen diesen folgenden Autoren, die eingehende Zellmessungen ausgeführt hatten. Seit EHRlich ist es üblich, die 12 μ überschreitenden Zellen Megalocyten zu nennen, die außer der embryonalen Blutbildung nur noch bei der perniziösen Anämie vorkommen sollen. Diese Auffassung wurde später von NAEGELI ausführlich bearbeitet und er hält es für notwendig, Makro- und Megalocyten, resp. megalocytäre und makro-normocytäre Blutbildung prinzipiell voneinander zu unterscheiden. Wenn auch ein Teil der Forscher dieser Unterscheidung zustimmt, will ein anderer Teil (PAPPENHEIM, TÜRK, SCHILLING) von einer solchen prinzipiellen Unterscheidung nichts wissen. In einer meiner diese Frage behandelnden Arbeit kam auch ich zu der Überzeugung, daß eine solche Trennung in Makro- und Megalocyten weder von praktischem Nutzen, noch wissenschaftlich genügend begründet ist. Ich selbst gebrauchte für jede großzellige Anämie die Benennung Makrocytose und habe betont, daß der Unterschied zwischen den großen Zellen der Perniciosa und anderer makrocytärer Anämien nicht in der Größe, sondern in der Form der Zellen zu suchen ist. Ich will diese Frage an dieser Stelle nicht weiter diskutieren und nur erwähnen, daß auch andere Verfasser den Unterschied zwischen Makro- und

Megalocyten nicht für prinzipiell wichtig halten. Dies ist auch schon daran ersichtlich, daß einzelne nur von Megalocytose (z. B. JÖRGENSEN und WARBURG), andere wieder nur von Makrocytose (z. B. BÜRGER) sprechen. Ich selbst werde im folgenden durchwegs nur den Ausdruck Makrocytose gebrauchen und den Ausdruck Megalocytose meiden, da meiner Ansicht nach das Streben nach Einfachheit und leichterem Verständnis dies dringend fordert.

Für die mikrocytären Anämien charakteristisch ist die Kleinheit der überwiegenden Mehrzahl der Zellen, der Gipfelpunkt der Größenkurve ist deshalb nach links verschoben und der mittlere Zelldurchmesser unterhalb des normalen Wertes. Demgegenüber ist die makrocytäre Anämie dadurch charakterisiert, daß der größte Teil der Zellen größer als normal ist, der Gipfelpunkt der Größenkurve nach rechts verschoben und der Mittelwert der Zelldurchmesser größer als normal ist. Ich muß noch betonen, daß das Vorkommen vereinzelter kleiner und größerer Zellen noch keine Mikro- oder Makrocytose bedeutet, sondern, daß wir von diesen Zuständen nur bei der Umwandlung des ganzen Blutbildes in einer der obigen Richtungen sprechen dürfen (s. Abb. 2).

Den Typus der makrocytären Anämie finden wir in der Anaemia perniciosa, eine Makrocytose wurde jedoch außerdem noch bei verschiedenen Anämietypen gefunden. Übereinstimmend mit den Feststellungen von CHAUFFARD und MEULENGRACHT fand auch ich die Makrocytose charakteristisch für die der Lebercirrhose folgende hämolytische Anämie. Bekannt ist das Vorkommen der makrocytären Anämie bei der aleukämischen Myelose und Lymphadenose, bei der tropischen Sprue, in manchen Fällen der Graviditätsanämie, selten beim Myxödem, Knochentumoren, Carcinom, Lues und noch vielen anderen Erkrankungen. Der Stamm dieser Gruppe wird jedenfalls durch die Perniciosa-gruppe gebildet, in welche neben der BIERMERSchen Anämie noch die Bothriocephalusanämie und die Graviditätsperniciosa eingereicht wird; manche zählen aber auch noch die makrocytären Anämien bei Darmstenose, bei Sprue, bei Syphilis und die agastrischen Anämien zu dieser Gruppe. Allgemein bekannt ist der makrocytäre Typus der experimentell durch hämotoxische Gifte hervorgerufenen Anämien (PAPPENHEIM, TALLQUIST, PRICE-JONES, DVORÁK u. a.) und beim Menschen haben PÁKOZDY und ich bei Maretinvergiftung eine hochgradige Makrocytose beobachten können. Außer den erwähnten wurden noch aus sehr verschiedenen Ursachen entstandene makrocytäre Anämien beschrieben, auf welche ich jedoch nicht näher eingehen kann.

An dieser Stelle muß ich erwähnen, daß die BIERMERSche Anämie sich von den übrigen makrocytären Anämien durch die ovale Form der Erythrocyten unterscheidet. Diese Ovalocytose fand ich zuerst bei PAPPENHEIM erwähnt, sie geriet jedoch scheinbar wieder in Vergessenheit. Meines Wissens nach war ich es, der die Aufmerksamkeit wieder auf diese äußerst charakteristische Eigentümlichkeit der Perniciosa, die auch NAEGELI in der neuesten Auflage seines Lehrbuches erwähnt, gelenkt habe (1926). Ich habe empfohlen, bei dem Morbus Biermer nicht von einer Megalocytose, sondern von einer ovalen Makrocytose zu sprechen. Außer der BIERMERSchen Krankheit habe ich eine mehr oder weniger ausgesprochene Ovalocytose nur noch in einzelnen Fällen von aleukämischer Lymphadenose und Myelose beobachten können, niemals jedoch in dem Blutbilde anderer makrocytärer Anämien. Auch sind die Makrocyten

bei der Bothriocephalusanämie ähnlich oval; Prof. G. BECKER und F. SALZMANN überließen mir liebenswürdigerweise Präparate, an welchen die Ovalität der Zellen sehr deutlich, genau so wie bei der BIERMERSchen Anämie, zu erkennen ist. Bei der Graviditätsperniciosa habe ich die Ovalomakrocytose ebenfalls beobachten können.

Hier sei noch kurz erwähnt, daß die makrocytären Anämien zum größten Teile hämolytische Anämien sind.

Außer den mikro- und makrocytären kennen wir noch manche Anämien, bei welchen die Erythrocyten keine Abweichung von der Norm zeigen, der Färbeindex 1 oder sehr nahe zu 1 und die überwiegende Mehrzahl der Zellen von normaler Größe ist. Über diese normocytären Anämien wird im allgemeinen wenig gesprochen. Ich selbst habe eine große Anzahl solcher Fälle hämatologisch bearbeitet und konnte feststellen, daß dieser Typus, den sich an langwierige, chronische, schwere, zu einer Kachexie führende Krankheiten anschließenden Anämien eigen ist, die sozusagen immer ein aregeneratives Blutbild aufweisen. Solche Anämien sah ich im Verlaufe von Endocarditis lenta, nicht blutender Carcinome, schwerer Tuberkulose, chronischer Nephritis entstehen und auch die schwere aplastische Anämie, die sich bei der Myelophthise entwickelt, erwies sich als eine solche. Der experimentelle Prototyp dieser Anämien ist die Benzolanämie. In meiner Arbeit über die Regeneration der roten Blutkörperchen habe ich dargelegt (1926), daß in dem Blutbilde der mikro- und makrocytären Anämien Regenerationszeichen stets auffindbar sind; diese Veränderung des Blutbildes muß eben an und für sich schon als eine regenerative Veränderung aufgefaßt werden. Jedenfalls ist die Größenveränderung der Zellen ebenso wie die verbreiterte Anisocytose (Streuung) als ein Ausdruck einer pathologischen, jedoch gesteigerten Knochenmarkstätigkeit zu betrachten. Bei den aregenerativen Anämien finden wir eben aus diesem Grunde nicht die Anzeichen der gesteigerten, pathologischen Funktion des Knochenmarkes, d. h. wir finden ebensowenig eine Aniso-, Mikro- oder Makrocytose, wie auch die übrigen Anzeichen einer gesteigerten Regeneration, die unreifen Erythrocyten, fehlen. Die hyporegenerativen Anämien — meistens handelt es sich um einzelne Fälle der oben erwähnten Gruppe — bilden mit den spärlichen Anzeichen einer Regenerationstätigkeit, mit einer geringen Aniso-, Mikro- oder Makrocytose einen Übergang zu den regenerativen mikro- oder makrocytären Anämien.

Das Volumen der Erythrocyten interessierte die Forscher seit beinahe ebensolanger Zeit wie deren Durchmesser. HARTING (1859) schätzte das Volumen der Erythrocyten auf $76 \mu^3$, WELCKER (1864) auf $72 \mu^3$. HAYEM versuchte das Volumen derart zu berechnen, daß er die roten Blutkörperchen als kurze, $1,5 \mu$ dicke Zylinder betrachtete und erhielt auf diese Weise bei einem Durchmesser von $7,5 \mu$ ein Volumen von $66 \mu^3$. Die direkte Messung des Volumens geschah zuerst mit Hilfe des Hämatokriten, der anscheinend von HEDIN zuerst benützt wurde. Nach ihm wurde diese Methode von EYKMANN, GAERTNER, KÖPPE, HAMBURGER weiter ausgebaut und darauf folgten eingehende Untersuchungen von CAPPS, der den Begriff des „Volumindex“ formulierte. Hierauf folgte eine lange Reihe von Volumbestimmungen und die Arbeiten von BÖNNIGER, CSÁKI, MAYER-BISCH, HADEN, GRAM und NOORGARD, KNOLL,

BÜRKER, FROELICH, DE JONG, ALDER (mit eigener refraktometrischer Methode), JÖRGENSEN und WARBURG, v. BOROS, WHIPPLE und Mitarbeiter, OSGOOD und HASKINS, MURPHY, MONROE und FITZ, MURPHY und FITZHUGH, BELL, THOMAS und MEANS, WIECHMANN und SCHÜRMEYER konnten eine Reihe neuer und charakteristischer, wichtiger Eigenschaften des anämischen roten Blutbildes aufschließen.

Es konnte festgestellt werden, daß das Volumen der Erythrocyten in einem bestimmten ständigen Verhältnis zu deren Durchmesser steht, so daß die Makrocytose meist mit einer Makrovolumnie einhergeht. Wegen diesem Zusammenhange empfehlen einzelne Autoren (HADEN, MURPHY, MONROE und FITZ, MURPHY und FITZHUGH) statt der umständlicheren Bestimmung des Durchmessers die einfachere Volumenbestimmung. Wenn wir jedoch die Durchmesser- und Volumenwerte miteinander vergleichen, wie ich es versucht habe, so finden wir, daß dieser Parallelismus nicht in jedem Falle vorhanden ist. Dies ist nur in der Weise zu erklären, daß die Dicke der Blutkörperchen bei den verschiedenen Anämien nicht die gleiche ist. Am eindrucksvollsten ist dieses Mißverhältnis zwischen Volumen und Durchmesser im Blutbilde des familiären hämolytischen Ikterus, wo nebst hochgradiger Mikrocytose eine Normo- oder Makrovolumnie besteht. NAEGELI fand in solchen Fällen trotz der Mikrocytose größere Volumenwerte (durchschnittlich 100, in einem Falle $115 \mu^3$; Durchmesserwerte sind nicht angegeben!) und schließt daraus, daß die Zellen dicker als die normalen sind.

Im Nativpräparate ist der Dickenunterschied der Zellen bei verschiedenen Anämien in der Tat sehr augenfällig, und deshalb versuchte ich, den Dicken-durchmesser der Zellen zahlenmäßig auszudrücken. Als Ergebnis meiner Untersuchungen konnte ich einen Index zur Charakterisierung der Dickenverhältnisse der Zellen angeben. Mit Hilfe dieses Index (Dickenindex) konnte ich nachweisen, daß die Feststellung NAEGELIS den Tatsachen entspricht, daß die Zellen des hämolytischen Ikterus tatsächlich dicker sind als die normalen. Ich glaube jedoch, daß es übertrieben ist, von einer Kugelzellen-, Sphaerocytenanämie zu sprechen, da diese Zellen keinesfalls kugelförmig, sondern dicke Scheiben sind. Aus den Durchmesser- und Volumenwerten berechnet, würden sie höchstens ungefähr Halbkugeln entsprechen, währenddem die normalen Erythrocyten flacher als Halbkugeln sind.

Bei meinen weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß auch bei posthämorrhagischen und aus anderen Ursachen entstandenen Anämien dicke Mikrocyten zu finden sind, und daraus erhellt sich, daß diese Zellform nicht allein für den hämolytischen Ikterus charakteristisch ist. Die Mikrocyten sind im allgemeinen dicker, die Makrocyten demgegenüber — im Verhältnis zu ihren Durchmesser — in der Regel flacher. Zur gleichen Feststellung gelangten JÖRGENSEN und WARBURG mit Hilfe einer anderen Berechnungsweise. Andere Verhältnisse treffen wir indes bei der Chlorose. Bei dieser Krankheit fand ich flache Mikrocyten, wie dies übrigens aus der blassen Färbung derselben im gefärbten Präparate ohne weiteres ersichtlich ist. Ich selbst halte die flache Mikrocytose für absolut charakteristisch für das chlorotische Blutbild und konnte eine solche mit Ausnahme eines einzigen Falles von thrombopenischer Purpura in keinem anderen Falle nachweisen. KLEINER konnte aber eine mit jener der Chlorose

vollkommen identische flache Mikrocytose in vier Fällen von achlorhydrischer Chloranämie nachweisen und glaubt, daß dieses Krankheitsbild mit der lange bekannten Spätchlorose (NÄGELI) identisch ist.

Wegen der Kleinheit und der eigentümlichen Form ist die Dicke der roten Blutkörperchen nicht direkt meßbar, wir können jedoch auf die durchschnittliche Dicke einen Schluß ziehen, wenn wir sie uns als flache Scheiben gleichmäßiger Dicke, d. h. als flache Zylinder denken. Ich glaube, daß dies auch mathematisch korrekt ist; schon HAYEM wollte aus diesem Gedanken ausgehend das Volumen der roten Blutkörperchen berechnen und nahm als Dicke $1,5 \mu$

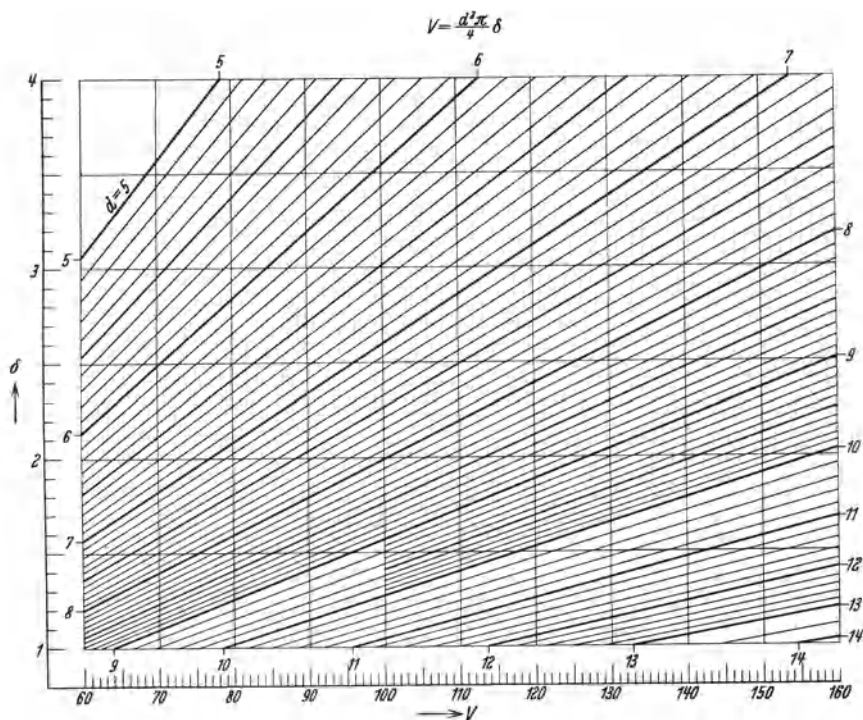


Abb. 1.

an. Bei bekanntem Volumen und Durchmesser läßt sich nun aus der Formel $V = \frac{d^2 \pi}{4} \delta$ ($V =$ Volumen, $d =$ Durchmesser und $\delta =$ Dicke) die Dicke folgenderweise ausrechnen: $\delta = \frac{4 V}{d^2 \pi}$. Wenn wir nun diese Werte in einem dreidimensionalen Koordinatensystem darstellen, welches auf meine Bitte T. MELCZER, Prof. an der technischen Hochschule, zu konstruieren die Güte hatte, läßt sich die jedem Durchmesser und Volumen entsprechende Dicke direkt ablesen (s. Abb. 1). In seiner unlängst erschienenen Arbeit schließt WINTROBE in ähnlicher Weise auf die Dicke der Zellen. GRAM rechnet die Dicke der Zellen ebenso aus. Ich habe einen Teil meiner Fälle in folgender Tabelle zusammengestellt, deren Daten die charakteristischen Größen- und Dickenverhältnisse der Erythrocyten wiedergeben:

	Mittlerer Durch- messer μ	Erythro- cyten- volumen μ^3	Dicken- index	δ μ	Bemerkung
Normal	7,5	91	1,00	2,05	
Icterus hämolyticus	6,8	87	1,3	2,4	
„ „	6,7	91	1,42	2,55	
„ „	7,4	85	0,97	1,96	Nach Splenektomie
„ „	7,45	89	1,00	2,06	„ „
Posthämorrhagische Anämie	7,38	95	1,00	2,06	Grav. extraut. Ruptur
„ „	6,69	85	1,27	2,42	Carcinoma ventr. Melaena
„ „	7,04	86	1,14	2,25	Chron. Nodusblutung
„ „	6,78	86	1,3	2,45	Purpura thrombopen.
„ „	7,23	61	0,76	1,5	Purpura und Chlorose?
Chlorose	6,72	60	0,93	1,7	
„	7,05	70	0,94	1,82	
„	7,01	65	0,85	1,7	
Perniziöse Anämie	9,1	133	0,82	2,08	
„ „	9,46	147	0,79	2,06	
„ „	9,9	133	0,62	1,7	
„ „	8,33	125	1,00	2,25	
„ „	9,45	157	0,85	2,22	
Lebercirrhose	8,5	120	0,99	2,12	

Aus dieser Tabelle ist es ohne weiteres ersichtlich, daß die Mikrocyten im allgemeinen relativ dick, die Makrocyten hingegen relativ flach sind. Am besten kommt dies in dem Dickenindex zum Ausdruck. (Nähere Einzelheiten siehe in meiner diesbezüglichen Arbeit¹.) In Fällen von Icterus haemolyticus und posthämorrhagischer Anämie können die Erythrocyten nicht nur relativ, sondern auch absolut dicker sein als die normalen, im Gegensatz zur Chlorose, bei welcher die Zellen relativ und absolut flach sind. Die Makrocyten der Anaemia perniciosa sind große, relativ und meist auch absolut flache Scheiben, die die normale Zelldicke trotz ihrem großen Durchmesser nur selten überschreiten. Bei 27 Anaemia perniciosa-Kranken fand ich eine mittlere Dicke von $1,95 \mu$ im Gegensatz zum normalen $2,05$; meine Resultate stimmen somit im allgemeinen mit denen von JÖRGENSEN und WARBURG gut überein. Allerdings kommt GRAM auf Grund seiner erwähnten Untersuchungen zu anderen Schlüssen. Er fand die Makrocyten der Perniciosa dick, die Mikrocyten mit wenig Ausnahmen dagegen dünn. Es sei aber bemerkt, daß er bei Normalen den mittleren Durchmesser größer, das Volumen aber kleiner findet als ich.

Hier sei erwähnt, daß auch PONDER sich mit der Dicke der Zellen beschäftigte und als extreme Werte $1,02$ — $2,4 \mu$ angibt.

Mit der Oberfläche der Erythrocyten haben sich zahlreiche Forscher beschäftigt und wir verfügen über wertvolle diesbezügliche Arbeiten von BÜRKER, KNOLL, BETHE, BUCHER usw. Mag auch die biologische Bedeutung der Erythrocytenoberfläche eine sehr große sein, kann ich diese Frage doch nicht im Rahmen dieser Arbeit behandeln, da deren praktisch-diagnostische Bedeutung heute noch nicht geklärt ist.

Wie ich oben erwähnt habe, ist die Hämoglobinmenge im allgemeinen proportionell zu dem Erythrocytenvolumen, wie dies schon WELCKER und HAYEM

¹ BOROS: Wien. Arch. inn. Med. 12 (1926).

vorausgesetzt haben. CAPPS, BÖNNIGER, DE JONG, HADEN, MAYER-BISCH, JÖRGENSEN und WARBURG haben gefunden, daß eine Übersättigung der Zellen mit Hämoglobin niemals vorkommt, und allein eine ungenügende Sättigung möglich ist, d. h. daß auf eine Volumeinheit weniger Hämoglobin entfällt als beim normalen. Das Verhältnis der Hämoglobinmenge zum Erythrocytenvolumen läßt sich mit Hilfe des „Saturationsindex“ (HEDIN) ausdrücken. Einen solchen Index benützen auch JÖRGENSEN und WARBURG: $\frac{\text{Hgl. } \%}{\text{Hämatokrit}} \times 0,43$. Dieser Index ist in normalen Fällen gleich 1 und kann nach dem oben gesagten niemals größer, höchstens kleiner als 1 sein. DE JONG fand die Saturation in jedem Falle für konstant; auf Grund meiner eigenen Untersuchungen muß auch ich annehmen, daß die Hämoglobinsättigung der Zellen sich nur in engen Grenzen bewegt, so daß dieselbe praktisch als eine Konstante betrachtet werden kann. WHIPPLE und seine Mitarbeiter nennen den Wert $\frac{\text{Hämoglobin } \%}{\text{Hämatokrit}}$ „Hämoglobinindex“ und dieser beträgt normalerweise (bei 100 Hämoglobin

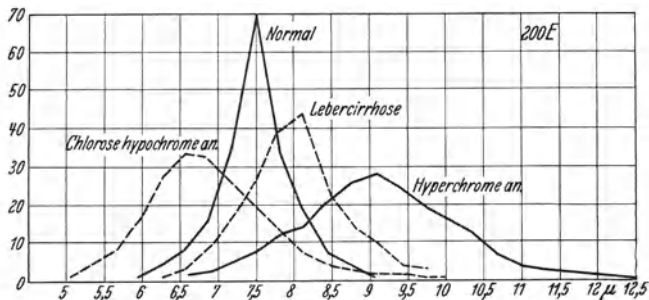


Abb. 2. Größenkurven bei verschiedenen Anämietypen (nach Messung von je 200 Erythrocyten).

und 44 Hämatokritwert) 2,27. Nach NÄGELI schwankt dieser von ihm „Sättigungsindex“ genannte Wert unter Berücksichtigung methodischer Ungenauigkeiten zwischen 2,2—2,4. Auch seiner Ansicht nach kann dieser Index, selbst bei perniziöser Anämie nicht größer als normal sein, in gewissen Fällen von sog. „sekundären“ hypochromen Anämien und bei der Chlorose kann jedoch die Hämoglobinsättigung der Zellen wesentlich geringer (in einem seiner Fälle 1,7) sein. WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS und WALDEN unterscheiden perniziöse und hypochrome Anämien gerade auf Grund der Hämoglobinbildung und Sättigung: „Pernicious Anaemia is a disease in which there is a great surplus of haemoglobin and related pigments. The red cells are saturated with the maximum content of haemoglobin.“ Demgegenüber: „Secondary anaemia in direct contrast to pernicious anaemia is a disease in which there is a deficit of haemoglobin pigment and related pigments. The red cells are lacking in normal content of haemoglobin and consequently there is a relative excess of stroma.“

Aus dieser zusammenfassenden Darstellung der Eigenschaften des roten Blutbildes unter normalen und pathologischen Verhältnissen ergibt sich nun unmittelbar eine Gruppierung der Anämien, die im Grunde genommen nichts anderes ist, als die alte Lehre der hypo- und hyperchromen Anämien in moderner Fassung. Auf Grund der Eigenschaften des roten Blutbildes unterscheiden wir also (s. Abb. 2):

1. *Mikrocytäre Anämien*, deren Typus die Chlorose darstellt, mit kleinen flachen Zellen. Hierher gehören auch die sog. „sekundären“ und hypochromen Anämien, auch „einfache Anämien“ genannt, deren Hauptgruppe die post-hämorrhagischen Anämien mit normal dicken oder meistens relativ und oft auch absolut etwas dickeren Zellen bilden. Schließlich gehört noch in diese Gruppe der familiäre hämolytische Ikterus mit dicker Mikrocytose.

2. *Normocytäre Anämien*. In diese Gruppe gehört ein großer Teil der sog. „sekundären“ Anämien. Es sind dies meistens bei langwierigen, schweren Erkrankungen entstehende Anämien mit sehr spärlichen Regenerationserscheinungen im Blutbilde: aregenerative und hyporegenerative sekundäre, einfache Anämien.

3. *Makrocytäre Anämien*. Den Stamm dieser Gruppe bildet die Perniciosa-gruppe mit der ihr eigentümlichen ovalen Makrocytose. Außerdem gehört noch eine Reihe verschiedener, meist hämolytischer Anämien hierher, die eine runde und nur äußerst selten eine ovale Makrocytose (aleukämische Lymphadenose) aufweisen.

Diese Gruppierung der Anämien ist meiner Ansicht nach zum Aufbau einer nach gewissen Gesichtspunkten einheitlichen therapeutischen Indikationsstellung geeignet. Insbesondere gilt dies für die medikamentöse Therapie, welcher die wichtigste Rolle in der Anämiebehandlung zukommt. Letzten Endes ist jede Anämie, gleichgültig welcher Ursache, die Folge einer nicht ausreichenden, den Bedarf nicht deckenden Knochenmarkstätigkeit: ein andauernder Anämiezustand ist also ohne das Versagen der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes, d. h. ohne einer Knochenmarksinsuffizienz nicht denkbar. Deshalb werden wir neben der ätiologischen und symptomatischen Therapie sozusagen in jedem Falle auch eine medikamentöse Therapie benötigen und werden die letztere, meistens zur Anregung der Knochenmarkstätigkeit, entweder neben den übrigen Behandlungsweisen, aber noch viel öfter allein diese anwenden.

Das souveräne Heilmittel der Gruppe I ist das Eisen. Die neuesten Experimente und klinischen Erfahrungen haben wiederholt bewiesen, daß wir auf eine sichere Wirkung des Eisens nur bei den mikrocytären Anämien rechnen können und daß wir andererseits bei diesen von anderen Mitteln nur zweifelhafte oder gar keine Resultate erwarten können. Die Ansicht von NÄGELI und HADEN, daß die Mikrocytose das Zeichen einer ungenügenden Knochenmarkstätigkeit ist, wird heute allgemein anerkannt. Ich selbst faßte die Mikrocytose (wie auch die Größenveränderungen der roten Blutkörperchen im allgemeinen) als ein Regenerationszeichen auf. Da die Mikrocyten pathologische Zellformen sind, ist die Mikrocytose die Folge einer qualitativ veränderten pathologischen und fehlerhaften Funktion des Knochenmarkes und bedeutet somit in erster Linie eine qualitative Insuffizienz. Ich glaube, daß der Grad der Insuffizienz nicht an dem Grade der Mikrocytose, sondern an der Schwere der Anämie zu messen ist; die Flachheit der Zellen weist jedoch meiner Ansicht nach auf einen höheren Grad der Insuffizienz. Diese mikrocytäre Störung der Knochenmarkstätigkeit geht scheinbar immer mit einer Störung der Hämoglobinbildung einher, wie dies aus der von verschiedenen Autoren festgestellten mangelhaften Hämoglobinfüllung zu folgern ist. Das mächtigste Reizungsmittel einer derart charakterisierten, pathologischen, insuffizienten Knochenmarkstätigkeit ist also das Eisen und von demselben können wir um so mehr eine

Wirkung erwarten, je flacher die Zellen, je hochgradiger die Mikrocytose, mit einem Worte je ausgesprochener die Hypochromie ist.

Vom therapeutischen Gesichtspunkte aus betrachtet nimmt der familiäre hämolytische Ikterus in dieser Gruppe eine Sonderstellung ein. Diese Anämie unterscheidet sich auch durch ihren familiär-hereditären und hämolytischen Charakter von den übrigen mikrocytären Anämien. Die Therapie dieser Krankheit ist bekannterweise die Splenektomie. Über eine Eisenbehandlung dieser Anämie finde ich in der Literatur keine nennenswerte Angabe.

Auch die makrocytären Anämien bilden heute in therapeutischer Hinsicht bereits eine mehr oder weniger einheitliche Gruppe. Die medikamentöse Therapie der Perniciosagruppe war bis vor kurzem sozusagen ausschließlich auf die Arsenbehandlung beschränkt, heute herrscht hier die Leber- und Magentherapie. Auch bei den übrigen makrocytären Anämien kommt eine Eisentherapie, ebenso wie bei der Perniciosagruppe, nicht in Frage; die Erfahrungen, über welche im speziellen Teile dieser Abhandlung berichtet wird, sprechen dafür, daß auch hier in erster Linie von den Leberpräparaten ein Erfolg zu erwarten ist. Wenn auch die diesbezüglichen Erfahrungen heute noch keinen eindeutigen Schluß erlauben, scheint es dennoch jedenfalls für höchst wahrscheinlich, daß ein weiterer Ausbau der Lebertherapie nicht bei den mikrocytären, sondern nur bei den makrocytären Anämien zu erwarten ist. Es ist zu bemerken, daß ALDER schon Jahre vor der Einführung der Leberbehandlung diese strenge Teilung der therapeutischen Indikation mit besonderem Scharfsinn erkannte, als er feststellte, daß bei hypochromen Anämien Eisen zu geben sei, währenddem bei hyperchromen Anämien Arsen indiziert und Eisen wirkungslos ist.

Die Gruppe der normocytären Anämien, in welche, wie oben erwähnt wurde, eine ganze Reihe der sog. „sekundären“ Anämien mit meist aregenerativem, bzw. hyporegenerativem Blutbilde gehören, ist in therapeutischer Hinsicht am schwersten zugänglich. Hier stehen die Versuche einer kausalen Therapie im Vordergrund, daneben werden wir aber auch die medikamentöse Therapie — es handelt sich ja meistens um lange dauernde chronische Anämiezustände — nicht vermissen können. Die Schwierigkeiten, mit denen wir bei der Behandlung ähnlicher Zustände kämpfen müssen, sind allgemein bekannt. Auch die Angaben der Literatur sind nicht geeignet, um daraus eine einheitliche Indikationsstellung für die medikamentöse Therapie ableiten zu können. Jedes Mittel kann hier meist nur bescheidene Erfolge aufweisen, am ehesten wird noch das Arsen bevorzugt wegen dessen roborierender Wirkung, aber wir verfügen auch über eine Anzahl von Veröffentlichungen, die eine mehr oder weniger günstige Wirkung der Leber und des Eisens in solchen Fällen anzeigen.

Das bisher Gesagte sollte unter anderem auch beweisen, daß die Bedeutung der Untersuchung des qualitativen roten Blutbildes durch die Erfahrungen der letzten Jahre nicht verdrängt, sondern im Gegenteil noch mehr in den Vordergrund gerückt wurde. In demselben Maße wie es das wesentlichste Hilfsmittel der hämatologischen Diagnostik ist, kann es gleichzeitig als Stützpunkt der rationellen therapeutischen Indikationsstellung dienen, indem es dem Untersucher einen sicheren Aufschluß über die Art der betreffenden Anämie gibt. Daß dies in erster Linie und sehr oft nur die medikamentöse Therapie betrifft, verringert meiner Ansicht nach nicht die Bedeutung dieser Tatsache.

B. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung.

Die Grundbedingung der rationellen Therapie ist immer die richtige Indikationsstellung für eine bestimmte Heilmethode. Die rationelle Durchführung einer solchen wird aber nur dann möglich sein, wenn wir deren Erfolg möglichst frühzeitig und genau erkennen und beurteilen können. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung geschah früher allgemein auf Grund der Besserung des klinischen Bildes und es kann als ein großer Erfolg der modernen Forschung verzeichnet werden, daß zur Beurteilung der Arzneimittelwirkung biologische Reaktionen, quasi als Indikatoren, herangezogen wurden, die einen viel rascheren und genauer faßbaren Schluß ermöglichen. Dieser Forschungsrichtung ist es zu verdanken, daß einzelne, schon früher bekannte Mittel eben durch die Möglichkeit der exakteren Messung ihres Wirkungsgrades zu einer durchschlagenden Bedeutung gelangen konnten. Es sei mir erlaubt, einige Beispiele aus anderen Forschungsgebieten hier anzuführen. Das Insulin, das ZUELZER bereits in den Händen hatte, konnte nicht Allgemeingut werden, bevor die Möglichkeit der Serienuntersuchung des Blutzuckers eine genaue Titrierung von dessen Wirkungsgrad erlaubten, da ZUELZER in Ermangelung der Blutzuckeruntersuchungen die hypoglykämische Reaktion einem Krämpfe verursachendem Gifte zuschrieb. Ebenso wurde das Extrakt des Hypophysenvorderlappens erst durch die biologische Methode von ASCHHEIM und ZONDEK und das Parathormone durch die Kontrolle des Blutkalkspiegels erfolgreich anwendbar.

In der Therapie der Anämien wurde zu ähnlichen Zwecken in der letzten Zeit die sog. *Reticulocytenkrise* oder *Reticulocytenreaktion* benützt. Es ist ein sehr glücklicher Umstand, daß die Kontrolle der Therapie mit Hilfe der einfachsten und zu jeder Zeit ausführbaren Blutuntersuchung möglich ist.

In die Blutbahn anämischer Kranken geraten bekannterweise häufig unreife Erythrocyten. Die Anwesenheit dieser unreifen Formen wurde früher gewöhnlich als ein Zeichen der gesteigerten Knochenmarkstätigkeit betrachtet und die Anämie in diesen Fällen als eine regenerative bezeichnet. Als ebenfalls unreife Zellen erwiesen sich jene Erythrocyten, die bei der supravitale Färbung eine reticulofilamentöse Struktur aufweisen. Mit der Morphologie und Biologie dieser Zellen befaßt sich eine ganze Reihe von Arbeiten, deren eingehende Behandlung den Rahmen meiner Abhandlung überschreiten würde. Deshalb verweise ich betreffs näherer Einzelheiten auf die Arbeiten von EHRlich, PAPPENHEIM, CESARIS-DEMEL, FERRATA, CHAUFFARD und FIESSINGER, NÄGELI, ROSIN und BIBERGEIL, MOLDAWSKY und SCHILLING, SEYFARTH und GLITSCH. Diese Arbeiten haben bewiesen, daß die „Reticulocyten“ unreife Zellformen und gleichwertig mit den polychromatophilen und vielleicht auch mit den basophil punktierten Erythrocyten sind. Ihre Eigenschaft als unreife Erythrocyten wurde lange Zeit hindurch bezweifelt und es ist in erster Linie ein Verdienst von FERRATA und SEYFARTH, daß heute in dieser Hinsicht kein Zweifel mehr bestehen kann; ich muß nur noch bemerken, daß nach der Angabe von HEATH und DALAND THEOBALD SMITH der erste war, der die Reticulocyten als unreife Erythrocyten betrachtete (1891).

Die Reticulocyten sind im normalen Knochenmarke zu jeder Zeit auffindbar; nach SEYFARTH, SCHILLING, VALENTIN ist das um den Kern gelagerte,

vital färbbare Reticulum ein ständiger Bestandteil der Normoblasten, es verschwindet nur im Laufe des Reifungsprozesses und die Zelle wird eben dadurch zum reifen Erythrocyten. Im normalen Blute kommen jedoch diese Reticulocyten nur in äußerst geringer Anzahl vor, nach den meisten Autoren 1—2⁰/₁₀₀, nur wenige fanden größere Zahlen: ROSIN einige Prozente, ROESSINGH 4—18⁰/₁₀₀, H. ENGEL 6—13⁰/₁₀₀. Bei meinen eigenen Untersuchungen fand ich im normalen Blute, übereinstimmend mit der Mehrzahl der Forscher, 1—2⁰/₁₀₀ Reticulocyten.

Die Zahl der Reticulocyten kann unter pathologischen Bedingungen bekannterweise stark zunehmen. Die Ursachen, die zu einer Reticulocytenzunahme führen, können hier nicht angeführt werden, für uns ist vorläufig nur jene Tatsache wichtig, daß wir in anämischen Blutbildern oft sehr hohe Reticulocytenzahlen finden; es sind dies jene Anämien, die wir gewöhnlich als regenerative zu bezeichnen pflegen. Da die Reticulocytenzunahme zweifellos eine regenerative Erscheinung ist, wurde es üblich, aus deren Anzahl auf die Funktion des Knochenmarkes zu schließen. SWJADSKAJA fand in Tierversuchen einen Parallelismus zwischen der Reticulocytenzahl und der Knochenmarkstätigkeit, und zu einer ähnlichen Feststellung kamen auch JOHNSON und BERGLUND (gleichfalls Tierversuche), die außerdem noch betonen, daß zur Beurteilung der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes nicht die Prozentzahlen, sondern die absolute Anzahl der Reticulocyten von großer Wichtigkeit ist. Nach ISTOMANOVA gibt die Reticulocytenzahl auch beim Menschen ein getreues Bild der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes. NAEGELI hatte schon vorher (1921) betont, daß die Erscheinung der Reticulocyten im Blute „das sicherste und früheste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Markes“ ist.

Es brach also allmählich die Ansicht durch, daß die Anwesenheit zahlreicher Reticulocyten auf eine gute, deren spärliches Erscheinen hingegen auf eine schlechte Regeneration deuten soll. Wenn auch diese Feststellung im großen und ganzen den wahrscheinlichen Tatsachen entsprechen mag, sprechen manche Gründe dafür, daß dies keineswegs als eine zwingende Regel betrachtet werden kann. Wie erwähnt kann die Reticulocytenzahl im kreisenden Blute aus sehr verschiedenen Gründen zunehmen, und wir sehen solche Zunahmen auch in Fällen, wo eine gute Regenerationstätigkeit des Markes durchaus nicht angenommen werden kann. Ein Beispiel hierfür ist die Chlorose, bei welcher Krankheit die Knochenmarkstätigkeit offenbar eine schlechte ist — die flache Mikrocytose allein spricht schon in diesem Sinne — und dabei finden wir im Blute gewöhnlich sehr zahlreiche Reticulocyten. W. WALZ sah im Blute splenektomierter Ratten viele unreife Erythrocyten, ohne daß deren Anzahl im Knochenmarke wesentlich zugenommen hätte, und fand im Gegensatze dazu im Knochenmarke anämisierter Tiere eine gesteigerte Regeneration (Normoblastose) ohne einer entsprechenden Zunahme der unreifen Formen im peripheren Blute. KAZNELSON konnte beim Menschen eine reichliche Zunahme der unreifen Zellen nach Splenektomie beobachten, obwohl in seinem Falle eine bemerkenswerte Regeneration nicht in Frage kam. Andererseits kreisen oft trotz bedeutend gesteigerter Knochenmarkstätigkeit nur unverhältnismäßig wenig Reticulocyten im Blute. Es ist heute bereits allgemein bekannt, daß bei perniziöser Anämie (BELONOGOWA und die amerikanischen Autoren betonen dies besonders) aus der Zahl der im Blute kreisenden Reticulocyten — vor dem therapeutischen Eingriffe! — kein Schluß auf die Regenerationstätigkeit des

Knochenmarkes gezogen werden kann; es besteht also ein Mißverhältnis zwischen Reticulocytenzahl und Knochenmarkshyperplasie, wie das auch neuerlich UCKO betont. PEABODY fand stets eine große Reticulocytenzahl im Knochenmarke Perniciosakranker und sieht darin nicht nur den Beweis dafür, daß der Reifungsprozeß der Zellen gestört ist, sondern nimmt an, daß der Ausschwemmungsmechanismus ein schlechter ist, da im Blute die Reticulocytenzahl unverhältnismäßig klein ist; nach seiner Auffassung sollen die Reticulocyten die Tendenz haben, enge aneinander zu kleben, und deshalb sollten nur wenige in das zirkulierende Blut geraten. Das Blutbild scheint also nicht immer ein getreues Spiegelbild der Regenerationsprozesse im Knochenmarke zu sein; es ist offenbar eine spezifische Fähigkeit des Knochenmarkes, unreife Formen in die Blutbahn zu werfen oder dieselben zurückzuhalten. Dieser Ausschwemmungsmechanismus wird durch zahlreiche bekannte und unbekannte Faktoren reguliert. Die Versuche von WALTERSHÖFER, SCHOEN und BERCHTOLD, PAPILIAN und JIANU sprechen dafür, daß die Ausschwemmung unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems und hormonaler Einwirkungen steht. LANDSBERG und MOLDAWSKY sprechen auch der Schilddrüse einen Einfluß zu. Die Rolle der Milz in dem Ausschwemmungsmechanismus ist durch die Blutkrisen nach Splenektomie wohlbekannt. Es sei mir erlaubt, als analoges Beispiel die Leukämie zu erwähnen, wo zwischen dem Blutbilde und dem pathologisch hypertrophischen, hyperregenerativen leukopoetischen Gewebe ebenfalls durchaus kein Parallelismus bestehen muß. Die Dinge sind also bedeutend komplizierter als gewöhnlich angenommen wird. Im allgemeinen können wir sagen: die Anhäufung der Reticulocyten im zirkulierenden Blute bedeutet wohl in den meisten Fällen, daß im Knochenmarke eine lebhafte Regenerationstätigkeit im Gange ist und deshalb ist es statthaft, Anämien mit einem solchen Blutbilde als regenerative Anämien zu bezeichnen. Man darf jedoch nicht vergessen, daß die Regeneration dann am vollkommensten ist, wenn das Knochenmark den Bedarf an Zellen mit reifen Erythrocyten zu decken vermag. Deshalb ist die Anwesenheit unreifer Zellen in größerer Anzahl stets als ein pathologischer Zustand zu betrachten und eben darin können wir eine der wesentlichsten Eigenschaften des regenerativen roten Blutbildes erblicken, deren Bedeutung in jenen Fällen gebührenderweise hervortritt, in welchen ohne manifeste Anämie nebst übrigens normalem roten Blutbilde allein die Zunahme der Reticulocyten im kreisenden Blute auf irgendwelche pathologische Prozesse im hämopoetischen Apparate aufmerksam macht. Daß bei Anämien mit regenerativem Blutbilde die Regenerationstätigkeit des Markes nicht in normaler, sondern in pathologischer Weise abläuft, wird auch noch durch andere Begleiterscheinungen bewiesen, und zwar in erster Linie durch die stets vorhandenen Größen- und Formveränderungen der Zellen, durch die Aniso-, Mikro- oder Makrocytose, die, wie ich es vor Jahren betont habe, ebenfalls pathologische Regenerationserscheinungen darstellen. Auf Grund dieser Erfahrungstatsachen und Überlegungen könnte ich (wie ich das übrigens schon 1926 in meiner Arbeit über die Erythrocytenregeneration getan habe) meine Ansicht über die Reticulocyten folgenderweise formulieren: Die Anwesenheit von Reticulocyten in vermehrter Anzahl in anämischen Blutbildern bedeutet — vor einem therapeutischen Eingriffe jedenfalls —, daß im Knochenmarke eine lebhafte Regeneration im Gange ist, das Knochenmark jedoch eine pathologische, fehlerhafte Funktion

ausübt. Bei einer richtigen Funktion sollte es den gesteigerten Zellbedarf mit reifen Zellen decken können. Wenn also dies einerseits der Ausdruck eines pathologischen Prozesses ist und somit auf eine fehlerhafte Knochenmarkstätigkeit, auf eine qualitative Knochenmarksinsuffizienz hinweist, muß es jedoch andererseits als Ausdruck einer lebhaften Knochenmarkstätigkeit als ein günstiges Zeichen begrüßt werden. Vor einem therapeutischen Eingriffe kann jedoch die Reticulocytenzahl im kreisenden Blute niemals ein Maß der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes geben; sie zeigt uns zwar an, daß dem Knochenmarke eine Regenerationsfähigkeit innewohnt, die Größe dieser potentiellen Energie werden wir jedoch nur dann beurteilen können, wenn dieselbe im Verlaufe einer erfolgreichen Therapie in Form der „Reticulocytenkrise“ frei wird und sich vollständig entfalten kann.

Es ist meine feste Überzeugung, daß sämtliche widersprechende und abweichende Meinungen über die Bedeutung der Reticulocyten nur dem Umstande zu verdanken sind, daß im allgemeinen niemals vermerkt wird, ob es sich in gegebenem Falle von den Reticulocyten *vor* oder *während* eines therapeutischen Eingriffes handelt. Dem Reticulocytenanstiege während einer Therapie ist eben eine vollständig andere und viel größere Bedeutung beizumessen. NAEGELI war es, der die Aufmerksamkeit auf die Zunahme der Reticulocytenzahl während einer erfolgreichen Eisentherapie lenkte und somit die große Bedeutung der Reticulocytenkrise als erster betonte (1920). Er beobachtete, daß während einer Eisentherapie schon am 2.—3. Tage als Zeichen einer Knochenmarksreizung zahlreiche unreife Erythrocyten im Blute erscheinen. Dies wurde noch im selben Jahre durch die Untersuchungen von ALDER bestätigt. HIJMANS VAN DEN BERGH und ROESSINGH bestimmten (1923) im Verlaufe der Eisentherapie wiederholt den Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten und fanden, daß dieser oft gesteigert ist, offenbar wegen der Anwesenheit zahlreicher unreifer Zellen (s. auch MORAWITZ). H. ENGEL untersuchte 1923 systematisch das Verhalten der Reticulocyten bei der Eisen- und Arsenotherapie und fand nach Eisengabe bei der Chlorose und bei hypochromen Anämien sowie bei der perniziösen Anämie nach Arsengaben ausgesprochene Reticulocytenkrisen. Er stellte fest, daß die Zunahme der Reticulocyten zu Beginn der Therapie einsetzt und somit ein Vorläufer der eigentlichen Besserung des Blutstatus ist. Der Wert dieser Feststellung wird nicht geschmälert durch die Tatsache, daß eine solche Reticulocytenkrise nicht in jedem seiner Fälle eintrat. WEISS beobachtete die Zunahme der Reticulocyten ebenfalls am Anfange der Eisentherapie und betrachtet sie auch als Ausdruck einer energischen Knochenmarksreizung.

Die Reticulocytenkrise war also bereits vor der Entdeckung der Lebertherapie eine derart bekannte Erscheinung, daß ich selbst schon im Jahre 1926 in einer Arbeit schreiben durfte: „Wollen wir im gegebenen Falle Erfolg oder Mißerfolg unserer Therapie beurteilen, so liefert uns die Zahl der unreifen Zellen — richtiger gesagt, die Zahl der supravital färbbaren Erythrocyten — den besten Anhaltspunkt zur Beurteilung der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes. Bei der Chlorose auf Eisen, ebenso wie bei der perniziösen Anämie auf Arsen erfolgt mit dem Beginne der Besserung eine Zunahme der Zahl der unreifen Zellen. Nach unserer Erfahrung tritt diese Zunahme nur vorübergehend am Beginne der Besserung, quasi als deren Vorläufer auf; im weiteren Verlaufe der Besserung geschieht der Zellnachschub infolge der Zunahme der

Regenerationskraft bereits vorwiegend mit ausgereiften Zellen. Es ist also nicht nur die (anfängliche) Zunahme, sondern auch das (spätere) Verschwinden der unreifen roten Blutkörperchen als ein Regenerationszeichen aufzufassen.“

Wesen und Bedeutung der Reticulocytenkrise waren also schon vor der Lebertherapie allgemein bekannt, dennoch ist es zweifellos ein großes Verdienst der amerikanischen Forscher, daß sie diese biologische Reaktion — scheinbar ohne die erwähnten Tatsachen zu kennen — bis in die feinsten Einzelheiten ausarbeiteten und zum Allgemeingut der medizinischen Wissenschaft machten.

Ihre weitere Entwicklung verdankt die Kenntnis der Reticulocytenkrise der von MINOT und MURPHY eingeführten Lebertherapie. MINOT und Mitarbeiter (MURPHY, COHN, STETSON, LAWSON) stellten 1927 fest, daß bei einer erfolgreichen Lebertherapie der Perniciosa die Reticulocytenkrise mit einer bestimmten Regelmäßigkeit auftritt: „after the feeding of liver... there occurs with extraordinary regularity a prompt, temporary, often marked increase of

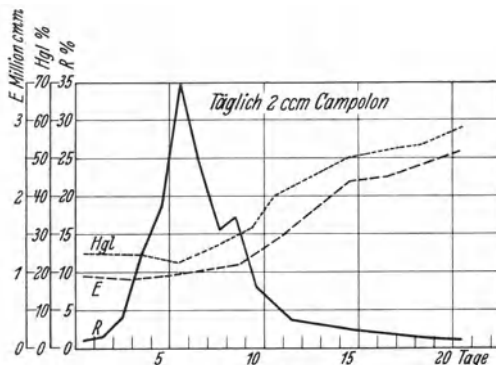


Abb. 3. Ablauf der Reticulocytenkrise. (Eigener Fall.)

the reticulocytes“. Anhanden zahlreicher Fälle beschreiben MINOT, MURPHY und STETSON die Reticulocytenkrise bei Leberfütterung folgendermaßen: Erhält der Patient genügend Leber (oder Niere), so nimmt die Zahl der Reticulocyten am 3.—9., meistens jedoch am 5. Tage plötzlich zu, und zwar erfolgt diese Zunahme in der Mehrzahl der Fälle vor dem 7. Tage. Die Reticulocytenzahl erreicht ihr Maximum am 6.—9. Tage, selten vor dem 5. oder nach dem

10. Darauf nimmt die Reticulocytenzahl anfangs rasch, dann immer langsamer ab, um am Ende der 3. Woche wieder den Anfangswert zu erreichen. Die Reticulocytenkrise läuft also in etwa 3 Wochen ab (s. Abb. 3). Die objektive Besserung des Blutstatus setzt eigentlich erst nach dieser Reticulocytenkrise ein; am Gipfelpunkte der Krise, gewöhnlich bereits bei abnehmender Reticulocytenzahl, beginnt die eigentliche, und zwar rasche Zunahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins. Nach der Krise geschieht der Zellersatz bereits mit reifen Zellen. Die Entwicklungsgeschwindigkeit, die Größe (d. h. die Zahl der Reticulocyten) und der zeitliche Ablauf der Reticulocytenkrise ist besonders von folgenden Faktoren abhängig.

1. Von der Menge der wirksamen Substanz: Kleinere, d. h. ungenügende tägliche Gaben rufen eine geringere, langsamere, verzögerte Reticulocytenkrise hervor, nach größeren genügenden Dosen erfolgt eine rasche und bedeutende Reticulocytenzunahme. Durch Steigerung der Tagesdosis ist es möglich, jene kleinste tägliche Gabe zu bestimmen, die eine maximale Reticulocytenkrise hervorruft und durch deren weitere Steigerung keine Zunahme der Wirkung mehr zu erreichen ist. Die Reticulocytenkrise bewies sich also als geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit der Leberpräparate (s. weiter unten).

2. Sie ist verkehrt proportionell zur Erythrocytenzahl zu Beginn der Behandlung; je kleiner die Erythrocytenzahl vor der Lebertherapie ist, um so größer

wird die Zunahme der Reticulocytenzahl bei Eintritt der Krise sein. Beträgt die Erythrocytenzahl 3 Millionen oder mehr, so ist mit einer Reticulocytenkrise kaum zu rechnen. MINOT, COHN, MURPHY und LAWSON konnten gewisse mathematische Gesetzmäßigkeiten feststellen. Sie faßten die Resultate zahlreicher Untersuchungen in einem Koordinatensystem zusammen, indem sie die absolute Reticulocytenzahl zur Zeit des Gipfelpunktes der Krise auf der Ordinate (ER), die Erythrocytenzahl vor der Behandlung (E_0) auf der Abszisse darstellten. Die so gewonnenen Punkte gaben annähernd eine Gerade, die folgender Gleichung entspricht: $ER = 0,73 - 0,2 E_0$ (s. Abb. 4). Zur Bestimmung der absoluten Reticulocytenzahl ist eine tägliche Zählung der Erythrocyten notwendig. Diese läßt sich nach RIDDLE vermeiden, da er einen mathematischen Zusammenhang zwischen der Ausgangserythrocytenzahl und der Reticulocytenprozentzahl (R) am Höhepunkte der Krise feststellen konnte. Verzeichnen wir

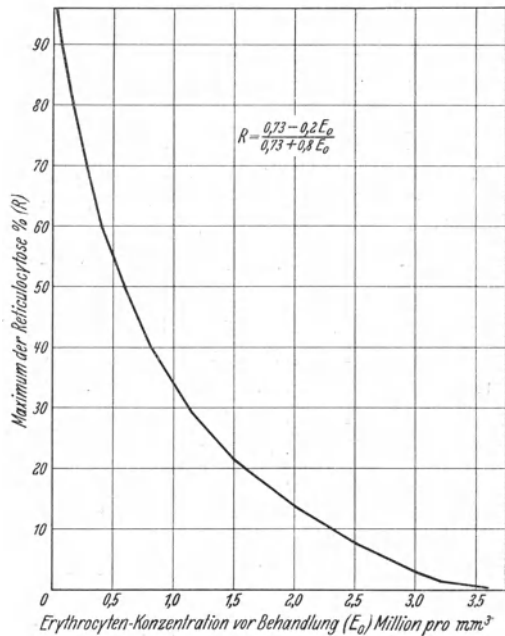
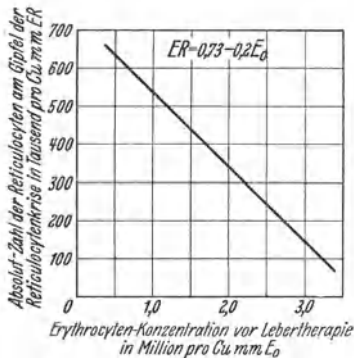


Abb. 5. (Nach RIDDLE.)

nämlich auf der Ordinate die prozentuellen Reticulocytenzahlen, so erhalten wir eine der Formel: $R = \frac{0,73 - 0,2 E_0}{0,73 + 0,8 E_0}$ entsprechende, hyperbelähnliche Kurve. Es genügt also, täglich die Prozentzahlen der Reticulocyten zu bestimmen (s. Abb. 5).

Sämtliche mathematischen Zusammenhänge basieren auf der Annahme, daß bis zum Gipfelpunkte der Krise die Erythrocytenzunahme ausschließlich durch aus dem Knochenmarke ausgeschwemmte junge Erythrocyten (Reticulocyten) geschieht (COHN, MINOT, ALLES und SALTER): „Provided the only source of the increase in erythrocytes is through the formation of reticulocytes, it follows from equation, that $E = E_0 + ER$ “. Die erwähnten Autoren geben selbst zu, daß diese Annahme mit Recht einer Kritik unterzogen werden kann, da während dieser Zeit auch reife Zellen in die Blutbahn geraten und dort zerstört werden können, aber auch in der Blutverteilung können gewisse Änderungen eintreten (change in the concentration as a result of redistribution of body

fluids). Auch RIDDLE kritisiert diese Annahme, glaubt aber, daß am Höhepunkte der Reticulocytenkrise die Bildung reifer Zellen und deren Zerstörung sich anscheinend annähernd ausgleicht, da nach seinen anhanden zahlreicher Fälle gewonnenen Erfahrungen die Zahl der aus dem Knochenmarke ausgeschwemmten Reticulocyten ziemlich genau mit den aus obigen mathematischen Formeln gewonnenen Zahlen übereinstimmt.

Auf den Ablauf der Reticulocytenkrise sind zweifellos bis zu einem gewissen Grade auch andere Faktoren von Einfluß; auch der Zustand des Knochenmarkes kann von Fall zu Fall ein anderer sein (RIDDLE) und es kann auch individuell verschieden reagieren. Nach PORTER und IRVING zeigt die Prozentzahl der Reticulocyten zur Zeit der Krise auch Tagesschwankungen. Trotz alledem scheinen die erwähnten Regeln im allgemeinen gültig zu sein, was auch neuerdings ZERFAS bestätigen konnte, der die erwähnten mathematischen Zusammenhänge an 101 Fällen untersuchte.

Die Reticulocytenkrise läuft jedoch keineswegs in jedem Falle so regelmäßig ab. Daß nach geringeren Lebergaben bei perniziöser Anämie eine später (sogar erst am 16. Tage) einsetzende und verzögerte, verflachte Reaktion erfolgen kann, wurde bereits oben erwähnt. Bereits MINOT und MURPHY erwähnen einige — allerdings sehr vereinzelte — Fälle, in welchen die Reaktion entweder ganz ausblieb oder atypisch klein oder verzögert war. Eine interkurrente Infektion kann die Entwicklung der Reticulocytenkrise ebenso verhindern wie den Eintritt der erhofften Remission (MINOT, MURPHY und STETSON, neuerlich auch SMITHBURN und ZERFAS u. a.). Wiederholt transfundierte Perniciosafälle zeigen gewöhnlich keine typische Reticulocytenkrise (MINOT, MURPHY, STETSON); ähnliche Fälle konnte auch MIDDLETON beobachten. In der Literatur finden wir zahlreiche Angaben über atypische Reticulocytenkrisen, deren kritische Bewertung sehr schwierig ist und auch zu weit führen würde; die größte Schwierigkeit besteht darin, daß jene Umstände, die eine vollständige Entwicklung der Reticulocytenkrise unmöglich machen, meist nicht näher bekannt sind. In den meisten Fällen wird die atypische Reaktion wohl durch Verschiedenheit der gegebenen Präparate, durch deren verschiedenen Wirkungsgrad zu erklären sein, aber wie erwähnt, können auch die Tagesschwankungen der Reticulocytenzahl (PORTER und IRVING) Unstimmigkeiten verursachen. Eine Fehlerquelle stellt allein auch die Methode der Reticulocytenzählung dar; nicht eine jede Methode färbt die Reticulocyten in einer solchen Weise, daß dieselben alle gut zählbar sind. Dessenungeachtet sind die an und für sich atypischen Reticulocytenkrisen durchaus nicht selten und ich glaube, daß der individuellen Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes dabei eine viel größere Rolle zukommt, als dies im allgemeinen angenommen wird. Es muß bemerkt werden, daß NAEGELI sowie DALLA VOLTA eine Reticulocytenkrise auch bei erfolgreicher Therapie vermißt haben und die Remission ohne einer solchen eingetreten ist. Auch PASCHKIS und DIAMANT halten die Reticulocytenkrise nicht für eine so absolut gesetzmäßige Folgeerscheinung der Lebertherapie, wie dies allgemein angenommen wird. Nach ihnen (und auch DALLA VOLTA) kann eine Krise vollständig fehlen und trotzdem eine vollkommene Remission entstehen, ja sie sahen sogar einen „Reticulocytenabfall“ während der Lebertherapie. Sie glauben, daß die Reticulocytenzahl von der jeweiligen Reaktionslage des Knochenmarkes abhängt, welches das Auffüllen der Blutkörperchenmenge je nach seiner

Leistungsfähigkeit mit oder ohne Ausschwemmung unreifer Formen vollziehen kann.

Bei der Erklärung der Reticulocytenkrise legen die amerikanischen Autoren ein sehr großes Gewicht auf die Untersuchungen von PEABODY, der bei Perniciosakranken, wie dies ZADEK bereits früher getan hatte, die Knochenmarksveränderungen mit Hilfe von Knochenmarkspunktionen studierte. Wie erwähnt, fand er das megaloblastisch veränderte Knochenmark mit Reticulocyten angefüllt und nimmt an, daß das Wesen der Krankheit eben in dem gestörten Reifungsprozeß dieser unreifen Zellen zu suchen ist. Auf die Wirkung der Leber tritt eine rapide Beschleunigung dieses Reifungsprozesses ein, bei deren Beginn das Knochenmark die unreifen Zellen auswirft. Die Größe der Reticulocytenkrise wäre demnach proportionell zur Menge des hyperplastischen Knochenmarkes und verkehrt proportionell zur Zahl der im Blute kreisenden reifen Erythrocyten. Was nun das weitere Schicksal der im Blute kreisenden Reticulocyten betrifft, sind in dieser Beziehung die Untersuchungen von PEPPER, MORAWITZ und DENECKE, SEYFARTH und JÜRGENS von großer Bedeutung, nach welchen das Verschwinden der Reticulocyten aus dem Blute einfach die Folge eines Reifungsprozesses wäre; der Reifungsprozeß der Reticulocyten geht also im kreisenden Blute weiter, wie dies erwähnte Autoren in vitro nachweisen konnten. COHN, MINOT und Mitarbeiter nehmen auf Grund dieser Experimente an, daß das Ausreifen der Reticulocyten 5—10 Tage in Anspruch nimmt. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von HEATH und DALAND sehr lehrreich, die nachweisen konnten, daß der Reifungsprozeß der Reticulocyten bei Körpertemperatur in etwa 5 Tagen beendet ist, und annehmen, daß dies im kreisenden Blute ebenso geschieht. Durch den Reifungsprozeß der Reticulocyten ist also die zweite Phase der Reticulocytenkrise, d. h. das innerhalb einiger Tage erfolgende Verschwinden der Reticulocyten aus dem Blute, erklärt. Der Ersatz der roten Blutkörperchen geschieht von nun an vorwiegend mit reifen Zellen, und je höher die Erythrocytenzahl angestiegen ist, um so weniger Reticulocyten werden wir darunter finden können.

SCHILLING erblickt in der Reticulocytenkrise einen besonders rapiden Übergang von der megaloblastischen Blutbildung zur normalen. Heute sind bereits sämtliche Autoren der Ansicht, daß die Reticulocytenkrise zu Beginn einer erfolgreichen Therapie der Ausdruck einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit und zugleich deren frühester und sicherster Indicator ist; bei einer ausgesprochenen Reticulocytenkrise können wir damit rechnen, daß die Regeneration in größerem Maße, vollkommener und mit reifen Zellen erfolgen wird, als bei deren Fehlen; dessenungeachtet kann bis zur Herstellung einer vollständig normalen Regeneration noch eine geraume Zeit verstreichen, worüber weiter unten berichtet wird.

Das bisher zusammenfassend über die Reticulocytenkrise Gesagte bezieht sich auf die mit Leber behandelte perniziöse Anämie. Die Reticulocytenkrise ist jedoch durchaus keine spezifische Erscheinung, und sie kommt, wie erwähnt, auch bei anderen Anämien und Behandlungsweise vor; durch diesen unspezifischen Charakter wird der Wert dieser Reaktion nur gesteigert, da sie dadurch zu einer allgemeinen Gültigkeit gelangt. Die erwähnten, aus der Zeit vor der Einführung der Lebertherapie stammenden Beobachtungen wurden durch neuere Untersuchungen bestätigt. Bei der Bothriocephalus-

perniciosa beobachteten KERR und FALCONER, RICHTER, MAURER und EYL, ISAACS, STURGIS und SMITH, WESA, SEYDERHELM, SCHOTTMÜLLER, SALZMANN und BECKER Reticulocytenkrisen im Verlaufe der Lebertherapie auch ohne vorherige Wurmabtreibung. Aber auch ohne Lebertherapie haben einige der erwähnten Autoren nach Wurmabtreibung Reticulocytenkrisen gesehen. Besonders SALZMANN veröffentlichte sehr interessante ähnliche Fälle (s. auch BELONOGOWA). Daß bei der perniziösen Anämie nach Arsengabe oder Bluttransfusion eine Reticulocytenkrise entstehen kann, ist allgemein bekannt und wurde bereits erwähnt. Auch bei der makrocytären Graviditätsanämie erfolgt nach Leberfütterung eine Reticulocytenkrise (MINOT, MURPHY, FRIEDLÄNDER und WILDEMER, DECHAMPS und FROYEZ, NAEGELI u. a.), ebenso wie bei der Sprue unter ähnlichen Umständen (WOOD, PORTER, MINOT, MURPHY und STETSON, ASHFORD, FAIRLEY, BLOOMFIELD und WYCKOFF u. a.), gerade so wie bei mikrocytären Anämien nach jeder wirksamen Therapie. Nach WAHLBERG verhält sich die Reticulocytenkrise bei der einfachen „sekundären“ Anämie ähnlich wie bei der Perniciosa, d. h. sie ist verkehrt proportionell zur Erythrocytenzahl; sie tritt nach jeder wirksamen Medikation ein und WAHLBERG konnte Reticulocytenreaktionen in solchen Fällen auf Eisen, Arsen und Leber beobachten. MINOT, MURPHY und STETSON, MIDDLETON, KEEFER und YANG sahen bei „sekundären“ Anämien nach Leber, Arsen, Eisen oder nach deren kombinierter Anwendung oft Reticulocytenkrisen, ebenso POWERS und MURPHY nach Eisengabe. Besonders schön sind die Untersuchungen von REIMANN und FRITSCH, die die Reticulocytenkrise nach erfolgreicher Eisentherapie bei hypochromen Anämien derart konsequent fanden, daß sie dieselbe für geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit von Eisenpräparaten und zur Bestimmung der wirksamen Dosis betrachten. Sie fanden besonders nach der Gabe des gut löslichen und rasch resorbierbaren Ferrochlorid konstant eine Reticulocytenkrise, die um so ausgesprochener war, je hochgradiger die Anämie; war die Erythrocytenzahl unter 4 Millionen und das Hämoglobin unter 50, so trat in der Regel eine Krise ein. NAEGELI betont, daß die Zeichen der aktiven Hyperfunktion des Knochenmarkes bei der Eisentherapie der Chlorose bereits sehr frühzeitig — am 2.—3. Tage — manifest werden und auch wir haben bei chronischer posthämorrhagischer Anämie auf Ferrochlorid schon nach 24 Stunden (!) eine sehr ausgesprochene Reticulocytenkrise (von $30/100$ auf $1080/100$) beobachten können. Bei der Eisentherapie kann die Reticulocytenkrise ebenso rasch ablaufen, wie rasch sie entstehen kann; deshalb habe ich bei vielen meiner früherer Chlorosefälle keine Reticulocytenkrise gesehen, wahrscheinlich weil das Blutbild nur wöchentlich kontrolliert wurde; wegen des raschen Anstieges der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß diesem Anstieg in den ersten Tagen eine Reticulocytenkrise voranging, wie dies seither auch von uns in ähnlichen Fällen regelmäßig festgestellt werden konnte.

Zum Beweis des unspezifischen Charakters der Reticulocytenkrise könnten noch manche diesbezügliche Angaben angeführt werden, was mir jedoch als überflüssig erscheint, da das bereits Gesagte diese Annahme genügend unterstützt. Es scheint, daß bei erfolgreicher Therapie einer jeden Anämieart, bei jeder Medikation der Beginn der Besserung in der großen Mehrzahl der Fälle durch eine Reticulocytenkrise eingeleitet wird, die sich ähnlich entwickelt und

in ähnlicher Weise abläuft wie bei der perniziösen Anämie. Dessenungeachtet ist diese Erscheinung bei den „sekundären“ Anämien keineswegs so allgemein bekannt wie bei der Perniciosa, und auch von deren Gesetzmäßigkeiten sind wir viel weniger unterrichtet als bei der letzteren.

Auch andere Zeichen der Hyperaktivität des Knochenmarkes können die Reticulocytenkrise begleiten. Neben den Reticulocyten können kernhaltige Erythrocyten, Megalo- und Normoblasten erscheinen (MINOT, MURPHY und STETSON u. a.), ab und zu in sehr großer Anzahl (WATKINS und BERGLUND). Die meisten Autoren konnten auch eine Zunahme der Leukocyten feststellen, meistens mit einer Linksverschiebung verbunden, die manchmal so ausgesprochen sein kann, daß es zum Erscheinen von Myeloblasten kommt und das Blutbild an myeloische Leukämie erinnert (ZADEK). Auch wir hatten Gelegenheit, einen ähnlichen Fall zu beobachten, wo die Reticulocytenkrise von einem leukämieähnlichen Blutbilde begleitet wurde, mit zahlreichen Myelocyten, einigen Myeloblasten und sehr zahlreichen Megaloblasten. Die Zunahme der Leukocyten mit einer geringen Linksverschiebung ist nach JAGIĆ und SPENGLER eine sehr frühzeitige Erscheinung; nach SEYFARTH soll sie nur später eintreten als die Reticulocytenzunahme. BECKER beobachtete Leukocytenzunahmen bei mit Leber behandelten Bothriocephalusanämien, aus seiner Mitteilung ist jedoch nicht gut ersichtlich, ob dies eine frühzeitige, schon mit der Reticulocytenkrise zusammenfallende Erscheinung war. Nach den Beobachtungen von GRIVA steigt bei der Lebertherapie die Leukocytenzahl sehr frühzeitig sogar bis auf die doppelte an, und zwar meistens mit einer Linksverschiebung. Auch DYKE fand eine Leukocytose meistens am 8.—10. Tage.

Auch eine Zunahme der eosinophilen Leukocyten wurde nach Ablauf der Reticulocytenkrise bei Lebertherapie beobachtet, worauf zuerst WHITBY und SEYFARTH aufmerksam machten. Nach SEYFARTH tritt auch beim Gesunden nach Leberfütterung eine Eosinophilie auf, die sich mit Höhensonnenbehandlung steigern läßt. MEULENGRACHT machte die Erfahrung, daß nur die Darreichung von frischer Leber eine Eosinophilie verursacht, währenddem eine solche bei Extraktbehandlung nicht vorkommt. Demgegenüber haben CZONICZER u. a. eine Eosinophilie auch bei peroraler Extraktbehandlung beobachtet. ORDWAY und GORHAM, SEYDERHELM u. a. sahen ebenfalls Eosinophilien, befaßen sich jedoch nicht mit der Ursache und der Bedeutung dieser Erscheinung. WEIL, POLLET, LEVY und FLANDRIN haben sie ebenfalls feststellen können, messen ihr jedoch keine besondere Bedeutung zu (zit. VAUGHAN). Es soll hier noch bemerkt werden, daß auch bei der Injektionstherapie eine Eosinophilie vorkommt, wie das SCHILLING gesehen hat; in zweien seiner Fälle trat sogar eine „geradezu explosive“ Eosinophilie ein nach vier bzw. drei Injektionen (74% und 55%). In einem Falle beobachtete er auch akute allergische Erscheinungen, wie Urticaria vom Typus des QUINCKESchen Ödems, starke Dyspnoe usw., später Husten mit eosinophilem Sputum. Ähnliche Beobachtungen machten noch HELD und GOLDBLOOM, sowie K. ENGEL (mündliche Mitteilung). Auch SCHLESINGER hält die Eosinophilie für eine allergische Erscheinung.

Wie die Leukocyten, können auch die Thrombocyten an Zahl zunehmen. Nach den verhältnismäßig spärlichen Beobachtungen erfolgt die Thrombocytenkrise sehr frühzeitig, eventuell schon vor der Reticulocytenkrise (KRISTENSON). NITTIS sah während der Reticulocytenkrise übernormale Thrombocytenzahlen.

DYKE neigt zur Ansicht, daß zwischen den zu Beginn der Lebertherapie vorkommenden Thrombosen und dem raschen Anstiege der Thrombocytenzahlen ein Zusammenhang besteht. Nach BECKER nimmt die Thrombocytenzahl auch bei der Leberbehandlung der Bothriocephalusanämie zu. Bei den „sekundären“, hypochromen Anämien ist die Vermehrung der Thrombocyten während jeder wirksamen Therapie (meist Eisen) eine allgemein bekannte, gewöhnliche Erscheinung.

Auf Grund der obigen Ausführungen läßt sich die Bedeutung der Reticulocytenkrise und der diese begleitenden übrigen Änderungen des Blutbildes in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Als frühestes und sehr leicht erfaßbares Symptom ist die Reticulocytenkrise in erster Linie dazu geeignet, um bei einem therapeutischen Eingriffe den Erfolg sehr bald — schon in den ersten Tagen — beurteilen zu können. Zweifellos erlaubt die Reticulocytenkrise in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch prognostische Schlüsse: eine ausgiebige Krise berechtigt zur Aufstellung einer günstigen Prognose, d. h. daß wir mit großer Sicherheit auf einen Erfolg unseres Eingriffes, wenigstens was die Anämie betrifft, rechnen können.

2. Sie ist in hervorragender Weise geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit eines antianämischen Mittels, d. h. zur „Standardisierung“ von Medikamenten. Nach dem Vorschlage von MINOT, MURPHY, COHN und Mitarbeiter ist es allg. bin gebräuchlich geworden, die Wirksamkeit nicht nur der Leberpräparate, sondern sämtlicher antianämischer Mittel auf diese Weise zu kontrollieren. Die Standardisierung der Leberpräparate geschieht in ähnlicher Weise bisher nur an Perniciosakranken. Die Versuche von VAUGHAN an einseitig ernährten Tauben (Untersuchung der Reticulocytenzunahme) haben bisher zu keinem praktisch brauchbaren Resultat geführt; ebensowenig konnte die Bestimmung des phytotoxischen Index (MACHT), der bis zu einem gewissen Grade ebenfalls zur Beurteilung des therapeutischen Effektes geeignet erscheint, zu einer allgemeinen Anerkennung gelangen. Kaum bewähren dürften sich in dieser Hinsicht die Bartonellenanämie der Ratten (NEUMANN u. a.), die posthämorrhagische Anämie der Hunde, die Toluylendiaminanämie der Hunde (JASTROWITZ und NEIDHARDT) und die Phenylhydrazinanämie der Kaninchen (DAVIDSON).

3. An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, daß die Brauchbarkeit der Reticulocytenkrise zu den erwähnten Zwecken in hohem Maße durch den Umstand gehoben wird, daß dieselbe keine spezifische, nur die Lebertherapie begleitende, biologische Reaktion ist, sondern nach einer erfolgreichen Behandlung einer beliebigen Anämieart in Erscheinung tritt und somit allgemein brauchbar ist.

Bei den hämolytischen Anämien nimmt die gesteigerte Hämolyse bei einer erfolgreichen Behandlung ab. Daß beim hämolytischen Ikterus bei spontanen Besserungen oder nach Splenektomie eine prompte Abnahme der gesteigerten Hämolyse eintritt und daß das Maß der Hämolyse jeweils als Indicator des momentanen Zustandes betrachtet werden kann, ist schon seit langer Zeit bekannt. Ebenso bekannt ist es, daß bei der perniziösen Anämie die Besserungen mit einer Abnahme der Hämolyse einhergehen; seit der Einführung der Lebertherapie sind jedoch diese Verhältnisse neuerdings wieder gründlich untersucht worden. An dieser Stelle interessiert uns nur die Frage, wann die Abnahme

der Hämolyse im Verlaufe einer erfolgreichen Behandlung eintritt. Die Untersuchungen zahlreicher Autoren scheinen darauf hinzuweisen, daß bei der Lebertherapie die gesteigerte Hämolyse schon sehr bald, bereits in den ersten Tagen der Behandlung im Abnehmen begriffen ist und daß diese Abnahme vor der Zunahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins, also bereits zur Zeit der Reticulocytenkrise oder kaum etwas später einsetzt (SEYDERHELM und OPITZ, JUNGSMANN, SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, ZADEK, BASCH, DALLA VOLTA, PONTICACCIA, PASCHKIS und DIAMANT u. a.). Die erwähnten Autoren konnten eine prompte und rapide Abnahme des Blutbilirubins bzw. eine Abnahme der Urobilin-(Sterkobilin-)Ausscheidung schon in der ersten Woche der Behandlung nachweisen, ebenso CZONICZER am Materiale unserer Klinik. DYKE und GREENER sowie MURPHY, MONROE und FITZ fanden die Abnahme des Blutbilirubins bereits in den ersten Tagen; sie fiel mit der Reticulocytenkrise zusammen. ZERFAS fand einen Parallelismus zwischen der Geschwindigkeit des Bilirubinabfalls und der Größe der Reticulocytenkrise. War die gegebene Lebermenge zu klein, so sank bei einer kleineren Reticulocytenkrise auch das Blutbilirubin langsamer. Am Ende der 2.—3. Woche war der Bilirubinspiegel im Blute gewöhnlich wieder normal oder auch subnormal. Die Abnahme der Hämolyse ist also eine Frühererscheinung, sie kann jedoch keinesfalls ein so geeigneter Maßstab des therapeutischen Erfolges sein wie die Reticulocytenkrise, unter anderem schon allein wegen der schwerfälligeren Untersuchungsmethode.

Bei einer erfolgreichen Therapie nähert sich letzten Endes das pathologische Blutbild nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht in jeder Beziehung zum normalen und wird im optimalen Falle vollständig normal. Diese Regel gilt mehr oder weniger für jede Anämieart, für jeden Typus des pathologisch veränderten Blutbildes. Bei den makrocytären, ebenso wie bei den mikrocytären Anämien nimmt die Makro- bzw. die Mikrocytose als Zeichen des Umschlages des pathologischen Regenerationstypus zum normalen allmählich ab. Es ist nicht ohne Interesse die Art und Weise, sowie den zeitlichen Ablauf dieser Änderung bei den verschiedenen Anämien zu verfolgen und die Literatur liefert uns diesbezüglich sehr wertvolle Angaben. Die pathologisch gesteigerte Anisocytose nimmt im Laufe der Besserung ohne Ausnahme ab (s. auch TORE LIND). Wie erwähnt, wird die Mikrocytose im allgemeinen als ein Zeichen der Knochenmarksinsuffizienz betrachtet; in der Tat verschwindet nun diese Mikrocytose mit der Besserung der Regeneration bei den mikrocytären Anämien allmählich, um einem auch qualitativ normalen Blutbilde Platz zu geben. Mit der Art und Weise dieser wohlbekanntes und eigentlich selbstverständlichen Änderung haben sich nur wenige eingehender befaßt. Ich selbst habe Fälle von hämolytischem Ikterus veröffentlicht, in welchen nach der Splenektomie die Mikrocytose verschwand und die Zellen betreffs Form und Größe normal wurden (Größenkurven). Bei der Chlorose kontrollierten SCHAUMANN und WILLEBRANDT die Änderung der Mikrocytose während einer Eisentherapie mit Zellmessungen und fanden, wie auch ich mit ähnlicher Methodik, daß die Mikrocytose von einer geringgradigen Makrocytose abgelöst wird, die dann allmählich einem dem normalen immer näher stehendem Blutbilde weicht. Es ist möglich, daß bei den mit Eisen behandelten Chlorosen die Zellen letzten Endes in Form und Größe vollständig normal werden, ich selbst konnte jedoch beobachten, daß selbst bei sehr vorgeschrittener Besserung,

bei nahezu normalen Erythrocyten- und Hämoglobinwerten die Zellen noch immer ausgesprochen flach waren, meist bestand eine schwach angedeutete Makrocytose. Von dieser Beobachtung ausgehend warf ich die Frage auf, ob vielleicht diese Flachheit der Zellen, welche selbst nach erfolgreicher Eisentherapie weiter besteht, als Ausdruck der pathologischen Knochenmarkstätigkeit der chlorotischen Konstitution zu betrachten wäre, obwohl es möglich ist, daß eine weitere Fortsetzung der energischen Eisenbehandlung zum Schlusse doch noch normale Zellen produziert hätte. KLEINER konnte an unserer Klinik an mehreren Fällen von achlorhydrischer Chloranämie mittels genauer Zellmessungen demonstrieren, wie die Mikrocytose allmählich in eine Normocytose übergeht, und dasselbe konnten McCANN und DYE in fünf Fällen von mikrocytärer splenomegalischer Anämie finden.

Bedeutend genauer untersucht ist die Änderung der Makrocytose im Verlaufe der Therapie und besonders bei der perniziösen Anämie. In der Ära vor der Lebertherapie wurde allgemein angenommen, daß in der Remission die Makrocytose (Megalocytose) nicht vollständig weicht, sondern bis zu einem gewissen Grade weiter besteht. In der neuesten Auflage seines Lehrbuches bekennt sich NAEGELI wieder zu dieser ursprünglichen Auffassung: „In Arsenremissionen wird die Megalocytose außerordentlich ausgesprochen und man erhält oft 60% Hgb und 2,0 R oder 90% Hgb und 3,0 R. Jetzt fehlen Mikro-Poikylocyten nahezu ganz, das Volumen der einzelnen R ist hoch und entspricht dem Färbeindex“ und weiter unten: „Eine ganze Anzahl der Erkrankungen tritt durch megalocytische Regeneration in weitgehendste Remission über“ und „bei noch weiter fortschreitender Besserung nähert sich die Megalocytose einer Bildung von Zellen, die nicht auffällig groß und fast gleichmäßig beschaffen sind, aber bei genaueren Prüfungen doch ein erhöhtes Volumen besitzen“. Diese Auffassung konnte sozusagen überall durchdringen, aber bereits zu jener Zeit waren Fälle von Morbus BIERMER bekannt, in welchen das Blutbild während einer spontanen oder Arsenremission normal wurde; ähnliche Fälle veröffentlichten LINDBOM, STRANDELL, WILLEBRANDT, HOLLER, OLIVET und ZADEK. LINDBOM sah eine Remission mit vollständig normalem Blutbilde. STRANDELLs Fall ist besonders interessant, da er die Änderungen des Blutbildes an Mikrophotogrammen demonstriert, an welchen es sehr schön sichtbar ist, daß die hochgradige ovale Makrocytose allmählich durch eine rundzellige Normocytose verdrängt wird. ZADEK bewies mit Hilfe von Knochenmarkspunktionen, daß das megaloblastische Mark in ein normoblastisches umgewandelt wird. Auch ich veröffentlichte Erythrocytergrößenkurven von Arsenremissionen, an welchen ich demonstrieren konnte, daß die Erythrocyten bei der fortschreitenden Remission allmählich kleiner werden, und sprach mich dahin aus, daß ich mich der Meinung jener Autoren anschließen, die behaupten, daß bei einer „vollständigen Remission“ (vielleicht auch Heilung? STRANDELL) ein vollkommen normales Blutbild möglich ist. Währendem eine solche „vollständige Remission“ vor der Lebertherapie nur äußerst selten beobachtet wurde, ist sie seither ein recht häufiges Vorkommnis geworden. Beinahe jede Mitteilung über die Lebertherapie erwähnt, daß der Färbeindex sich zu 1 nähert, ja sogar kleiner als 1 werden kann; auch NAEGELI hat dies zugegeben: „Das Auftreten einer Normocytose mit erniedrigtem Färbeindex sah ich früher fast nur dann, wenn es sich nicht um Remission, sondern um den Beginn der Heilung in den Fällen mit erkannter Ätiologie

handelte. Seit der Lebertherapie ist aber die Erreichung einer Normocytose nicht selten“. Daß dies tatsächlich so ist, kann nur durch solche Fälle bewiesen werden, deren Blutbild in jeder Richtung vollständig verarbeitet wurde, und in dieser Hinsicht sind die Messungen des Zeldurchmessers und des Zellvolumens ausschlaggebend. Nach PRICE-JONES wird die Zellgröße in der Leberremission normal oder annähernd normal. Ebenfalls normale Zellgrößen fanden mit Hilfe von Messungen („PRICE-JONES-Kurven“) FITZHUGH und PERSONS (9 Fälle), MURPHY, MONROE und FITZ, PERSONS, WATKINS und BERGLUND, MEDEARIS und MINOT, HEATH u. a. MURPHY und FITZHUGH sahen sowohl das Volumen, den Färbeindex, wie auch die Zellgröße normal werden und meinen, daß, falls dies nicht der Fall war, so war dies einer ungenügenden Behandlung zuzuschreiben. Die beistehende Kurve, die die stufenweise Abnahme der Zellgröße während der Leberremission darstellt, stammt von einem meiner Fälle (Abb. 6).

Das Normalwerden des Blutbildes beansprucht aber meistens eine geraume Zeit; je schwerer die Anämie war, um so länger ist die Zeit, die zur Herstellung eines normalen Blutbildes notwendig ist. Am Anfange einer erfolgreichen Therapie geschieht jedoch der Zellnachschub zuerst immer mit den dem pathologischen Regenerationstypus entsprechenden Zellen; in den ersten Tagen, zur

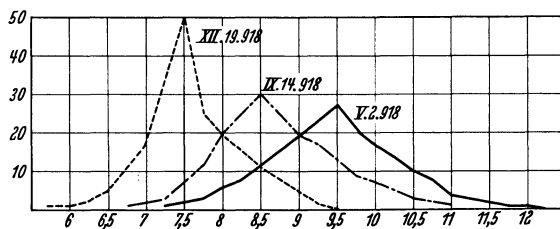


Abb. 6. Perniciosa (eigener Fall). Größenkurven während Lebertherapie. Bei ——— E: 1,53 Millionen; bei - - - - - E: 3,5 Millionen; bei E: 4,55 Millionen E.

Zeit der Reticulocytenkrise und auch etwas später bleibt die Mikrocytose oder Makrocytose noch unverändert, ja sie kann nach einzelnen Autoren sogar noch ausgesprochener werden. Nach den Beobachtungen von PERSONS sind bei der perniziösen Anämie die Reticulocyten zur Zeit der Krise größer als die reifen Makrocyten, welcher Umstand die in dieser Phase zunehmende Makrocytose erklärt; derselbe Forscher fand aber auch bei mikrocytären Anämien bei diesem Regenerationstypus kleine Reticulocyten. Am Beginne der Eisentherapie ist also schon aus diesem Grunde keine Zunahme des mittleren Zeldurchmessers zu erwarten. Die Näherung der Zellgröße zur normalen tritt tatsächlich erst später ein; es erfordert eine lange Behandlung und eine weitgehende quantitative Besserung des Blutbildes, bis dieses auch qualitativ wieder normal wird. Bei der perniziösen Anämie vergehen Monate, und die Hämoglobinnmenge kann bereits nahezu normal sein, die Erythrocytenzahl 4 Millionen überschreiten, bis die Erythrocytengröße sich der normalen nähert (MEDEARIS und MINOT, FITZHUGH und PERSONS, v. BOROS, s. Abb. 6). Die Kenntnis dieser Tatsache ist außerordentlich wichtig, da daraus folgt, daß die Therapie solange energisch fortzusetzen ist, bis sie zu einem vollständig normalen Blutbilde führt; jedenfalls muß ein solches angestrebt werden! Wie erwähnt, läßt sich dies bei der Perniciosa oft erst nach Monaten erreichen; in einigen meiner Fälle führte die

energisch betriebene Lebertherapie erst in 8 Monaten zu einer normalen Blutzusammensetzung! Auch bei den mikrocytären Anämien erfolgt die Umwandlung sehr langsam und stufenweise; auch hängt die Dauer von dem Grade der Anämie ab, ich glaube jedoch, daß hier die individuelle Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes eine noch größere Rolle spielt als bei der Perniciosa. Die Mikrocytose weicht wesentlich erst nach einer fortgeschrittenen Besserung bei 75—80% Hämoglobin, und die Therapie ist auch in diesen Fällen nur dann rationell, wenn sie ein normales Blutbild zu erreichen bestrebt; ihre Zeitdauer wird durch das Blutbild bestimmt.

Aus den obigen Ausführungen ist ersichtlich, daß bei den regenerativen Anämien außer der quantitativen Blutuntersuchung noch verschiedene Möglichkeiten zur Beurteilung des therapeutischen Effektes zur Verfügung stehen, die erstere hat dadurch jedoch durchaus nicht an Bedeutung verloren. Bei den aregenerativen Anämien wird die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung jedenfalls in erster Linie durch qualitative Blutuntersuchungen geschehen müssen. Es sei bemerkt, daß unsere Kenntnisse über die Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes in letzter Zeit wesentlich erweitert wurden, so daß die Lehre der sog. aregenerativen Anämien einige Änderungen erfahren hat. Ob eine Anämie aregenerativ ist oder nicht, wird am Lebenden nur mit Hilfe des qualitativen Blutbildes entschieden, indem jene Anämien, bei welchen im kreisenden Blute zahlreiche unreife Erythrocyten vorkommen, regenerativ, jene aber, bei welchen letztere fehlen, aregenerativ oder hyporegenerativ genannt werden. Die Art der Regeneration läßt sich mit Sicherheit eben nur durch die Untersuchung des Knochenmarkes erkennen und eine solche wird in vivo nur selten ausgeführt. Zwischen der Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes und dem Blutbilde besteht jedoch, wie oben erwähnt wurde, oft eine Inkongruenz und trotz des aregenerativen Blutbildes können wir manchmal ein hyperplastisches Knochenmark mit gesteigerter Zellbildung finden. Solche Fälle können sich im Verlaufe einer erfolgreichen Therapie als regenerative Anämien entpuppen; die eintretende Reticulocytenkrise beweist mit absoluter Sicherheit den regenerativen Charakter der Anämie. Auf eine solche Reticulocytenkrise, d. h. auf eine günstige Medikamentenwirkung, können wir fast immer rechnen, wenn die scheinbar aregenerative Anämie nicht normocytär, sondern makro- oder mikrocytär ist; die pathologisch gesteigerte Anisocytose ist eben, wie ich schon vor Jahren betont habe, eine regenerative Erscheinung, sie ist das Zeichen einer pathologischen Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes, bedeutet also jedenfalls, daß das Knochenmark — wenn auch mit einer pathologischen, aber gesteigerten Zellbildung — der anämisierenden Ursache Widerstand leistet. Die Erfahrungen beweisen, daß ein therapeutischer Erfolg eben in solchen Fällen — bei den mikrocytären Anämien (Eisen) und in einem Teile der makrocytären Anämien (Perniciosagruppe) — zu erreichen ist. Eine nachträgliche Erschöpfung des Knochenmarkes kann natürlich auch in solchen Fällen eintreten, nachdem sich das spezifisch anämische, regenerative Blutbild bereits entwickelt hat. Wir können dann vielleicht von sekundär aregenerativer Anämie (sekundär auftretende Knochenmarksaplasie) nebst aregenerativ makro- resp. mikrocytärem Blutbilde sprechen. Gänzlich anders verhalten sich zahlreiche Fälle der aregenerativen normocytären Anämien, in welchen ab ovo eine ungenügende Knochenmarkstätigkeit die Ursache der Anämie ist; als ein Beispiel

dieses Typus sei die Benzolvergiftung oder die aus anderen Ursachen entstehende Panmyelophthase erwähnt. Ähnliche schwere, hartnäckige, fast immer normocytäre Anämien treffen wir oft im Verlaufe von chronischen Krankheiten: primär aregenerative Anämien. Die geringe Wirksamkeit unserer Heilmittel in solchen Fällen ist allgemein bekannt und schon das Ausbleiben der Reticulocytenkrise läßt die Effektivität der Therapie ahnen. Es scheint, daß ein Knochenmark, das auf eine anämisierende Ursache nicht mit einer spontanen Hyperplasie reagieren kann, auch medikamentös kaum zu einer gesteigerten Regeneration anzuspornen ist. Das würde bedeuten, daß wir mit Medikamenten nur eine bereits bestehende Potenz zur Regeneration steigern können. Das diesen Regenerationsbestrebungen entsprechende anatomische Substrat ist die Knochenmarkshyperplasie, die nach den amerikanischen Autoren die Quelle der Reticulocyten, richtiger der Reticulocytenkrise ist. Ich denke an die Analogie der Digitalistherapie: Nach EDENS wirkt Digitalis wirklich gut nur auf den hypertrophischen und insuffizienten Herzmuskel, auf das normale und auf das insuffiziente, aber nicht hypertrophische Herz übt es gar keine, oder nur eine geringe Wirkung aus.

Erfolg oder Mißerfolg unserer therapeutischen Bestrebungen — es handelt sich hier in erster Linie um die medikamentöse Therapie — sind also bereits vor dem Beginn des Eingriffes, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, durch die spontane — nur nachträglich in der Reticulocytenkrise sich offenbarende — Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes entschieden; die Steigerung dieser Regenerationsfähigkeit ist der Zweck der Behandlung und das Resultat einer erfolgreichen Therapie. Deshalb gibt uns die Reticulocytenkrise immer ein Maß der Regenerationsfähigkeit, bzw. der Hyperplasie des Knochenmarkes, die wir sonst vor der Therapie kaum beurteilen können. Es ist somit verständlich, daß bei chronischen regenerativen Anämien, bei welchen dem Knochenmark Gelegenheit zu einer reaktiven Hyperplasie gegeben war, die Wirkung frappierender ist und in rascherem Tempo eintritt (stärkere Reticulocytenkrise). Den ersten Erfolg der medikamentösen Therapie erblicke ich in der Umkehrung des Circulus vitiosus: bestehende Anämie trotz offensichtlich gesteigerter Funktion des hypertrophischen Knochenmarkes.

III. Spezieller Teil.

A. Die kausale Therapie.

Die ätiologische Therapie kann bei den Anämien häufig mit Erfolg angewendet werden. Einer kausalen Therapie oft zugänglich sind jene mikrocytären, sekundären Anämien, die durch größere *akute* oder kleinere *chronische Blutungen* hervorgerufen werden: hier bedeutet die Stilllegung der Blutung die Beseitigung der Krankheitsursache und kann zur endgültigen Heilung führen. Ich kann hier unmöglich sämtliche Arten der Blutungen, die zu einer Anämie führen können, aufzählen und noch weniger kann ich die Methoden der Blutstillung behandeln, da ich damit das Gebiet des Internisten verlassend, mich auch mit chirurgischen Problemen befassen müßte. Ich verweise nur auf die zu Blutungen führenden Myome, auf die blutenden Hämorrhoidalknoten, blutende Magen- und Darmgeschwüre, die mit chirurgischen Eingriffen endgültig

heilbar sind, auf die Carcinomanämie, die bei Entfernung des operablen Tumors von selbst heilen kann. Auch die Methoden der internistischen (medikamentösen) Blutstillung will ich hier nicht behandeln. — In all diesen Fällen ist die Anämie keine Krankheit, sondern nur das Symptom einer Krankheit, die Behandlung muß also gegen letztere gerichtet werden.

Nicht so bei den makrocytär-hyperchromen Anämien, speziell bei den der Perniciosagruppe angehörenden Anämien. Die Mehrzahl der Fälle mit perniciosartigem Blutbilde liefert noch immer die wohlbekannte Krankheit ohne bekannter Ätiologie — die kryptogenetische ADDISON-BIERMERSche Krankheit — und bei dieser kann von einer ätiologischen Behandlung heute selbstverständlich noch nicht gesprochen werden. Die übrigen Glieder der Perniciosagruppe sind jedoch Folgen bekannter ätiologischer Faktoren; drei ätiologische Faktoren sind uns bekannt, die eine mehr oder weniger anerkannt typische perniziöse Anämie verursachen können: die Syphilis, die Gravidität und einzelne Darmparasiten. Im folgenden möchte ich diese drei Faktoren getrennt besprechen.

In der Behandlung der *syphilitischen Anämien* öffnet sich der kausalen Therapie ein breites Feld, da die Syphilis sehr oft Anämien verursacht. Die Anämie kann im sekundären oder im tertiären Stadium auftreten, sie ist beinahe immer normocytär oder seltener auch hypochrom und erreicht niemals höhere Grade. Die Ursache dieser spezifisch luetischen Anämie ist wahrscheinlich in der Wirkung des Luestoxins auf das Knochenmark zu suchen. Sie wird durch die antiluetische Behandlung gebessert, respektive geheilt. Es ist zu bemerken, daß von den antisiphilitischen Heilmitteln das Quecksilber an und für sich eine Anämie verursachen kann (GUSZMANN). Am richtigsten ist es in solchen Fällen, die Behandlung mit Bismuth und Salvarsan einzuleiten, welche im Gegensatz zum Quecksilber eher günstig auf die Erythropoese einwirken (s. unten).

Die Syphilis kann auch indirekt, d. h. durch die verursachten Organveränderungen zu einer Anämie führen; als ein Beispiel dafür erwähne ich nur die Aortitis, die oft schwere Anämien verursachen soll. Hier kann natürlich mit der spezifischen Behandlung noch etwas erreicht werden.

Schließlich kann die Syphilis mit größter Wahrscheinlichkeit auch eine typische perniziöse Anämie verursachen. Ich sage „mit größter Wahrscheinlichkeit“, da die Akten dieser Frage noch nicht abgeschlossen sind. Bei der ungemainen Verbreitung der Syphilis kann es natürlich leicht vorkommen, daß ein Luetiker unabhängig von seinem Grundleiden an perniziöser Anämie erkrankt, und ich glaube, daß dies in der Mehrzahl der Fälle so ist. Im Falle einer solchen zufälligen Koinzidenz wird die antiluetische Behandlung natürlich wirkungslos bleiben. Als eine echte luetische Perniciosa können nur jene Fälle anerkannt werden, die außerdem, daß sie wenigstens einige der charakteristischen Symptome der Perniciosa (Achlorhydrie, Glossitis, eventuell auch funikuläre Medullose) aufweisen, auf spezifische Behandlung allein ausheilen. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß nur der einwandfrei beobachtete Fall von NÄGELI, der auf Arsen und Quecksilber ausheilte und bereits seit 20 Jahren symptomfrei ist, mit großer Wahrscheinlichkeit als ein solcher aufzufassen sei. Es ist nicht möglich, im Rahmen dieser Arbeit die ganze Frage aufzurollen, es soll nur erwähnt sein, daß vor einigen Jahren sich auch HOFF ausführlich mit derselben beschäftigte und die Möglichkeit einer luetischen Ätiologie — wie NÄGELI u. a. — für bewiesen hält. In Anbetracht dessen, daß die spezifische

Behandlung nur selten zur Heilung führt und daß andererseits auch Verschlechterungen während einer antiluetischen Kur beobachtet wurden, sollte es als Regel gelten, daß jeder Kranke, der neben einer typischen Perniciosa eine positive Wassermannsche Reaktion im Blute aufweist, zuerst mit Leber behandelt wird und die antisypilitische Behandlung erst nach der Besserung der Anämie eingeleitet werden soll. Wir selbst hatten Gelegenheit, mehrere Fälle typischer BIERMERScher Krankheit mit gleichzeitiger tertiärer Syphilis zu beobachten, außerdem auch solche, wo nur die positive Wassermannsche Reaktion eine latente Syphilis anzeigte. In keinem einzigen Falle konnten wir uns von einem ursächlichen Zusammenhange der beiden Krankheiten überzeugen, ebensowenig konnten wir auch nur in einem einzigen Falle mit der antiluetischen Kur einen Erfolg erreichen.

Die Rolle der *Gravidität* in der Ätiologie der perniziösen Anämie kann schon entschieden besser als jene der Syphilis geklärt gelten, doch verneinen auch heute noch immer manche Autoren, z. B. JAGIĆ, LABEDZINSKI, jeglichen ursächlichen Zusammenhang. Vorläufig sind die Ansichten auch in jener Frage geteilt, ob die Gravidität physiologischerweise eine Anämie verursacht oder nicht; die meisten Forscher bejahen diese Frage und meinen, daß die bei der Gravidität als deren physiologische Folge auftretende hypochrome Anämie manchmal schwerer wird und sich zu einer hyperchromen entwickelt, welche jedoch noch immer keine Perniciosa ist. Erst die Fälle von NAEGELI schienen zu beweisen, daß es dennoch eine Graviditätsperniciosa gibt, denn er berichtete über Fälle, deren in der Schwangerschaft entstandene typische Perniciosa nach der Geburt endgültig ausheilte. Da meine Aufgabe auf die Besprechung der therapeutischen Möglichkeiten beschränkt ist, will ich in diese Frage nicht tiefer eindringen. Jedenfalls können viele Fälle der Literatur durchaus nicht als — der Bothriocephalus-Perniciosa analoge — symptomatische Perniciosafälle bekannter Ätiologie aufgefaßt werden, schon aus dem Grunde nicht, da ein Teil der Fälle mikro- oder normocytär ist, wie das unlängst auch ALDER in seinen diesbezüglichen schönen Arbeiten niedergelegt hat. Es muß ausdrücklich betont werden, daß nur jene Fälle als Graviditätsperniciosa betrachtet werden können, deren Blutbild makro-(megalocytär) ist, in welchen eine gesteigerte Hämolyse nachweisbar ist und eventuell noch andere typische Perniciosasymptome, wie Glossitis, Achlorhydrie, spinale Symptome vorhanden sind. Zu diesen Kriterien können wir heute auch noch ex juvantibus die Wirksamkeit der Leberbehandlung hinzufügen, die scheinbar ebenfalls an die Anämien des makrocytären (Perniciosa-)Typus gebunden ist. Sicherlich können in der Schwangerschaft schwere, sogar tödlich endende, klinisch perniciosoähnliche, jedoch mikrocytäre Anämien entstehen. Neuestens behandelte BATISWEILER diese Frage ausführlich anhanden der eigenen und aus der Literatur gesammelten 147 Fälle, deren großer Teil in der Tat eine hypochrome Anämie hatte. Heute ist diese Frage, vom therapeutischen Standpunkte betrachtet, noch viel wichtiger als früher. Früher stand der Therapie, gleichgültig, welchen Typus auch die Anämie zeigte, in schweren Fällen, bei denen die üblichen Medikamente (Eisen, evtl. Arsen) und auch Bluttransfusion (siehe in entsprechendem Abschnitte) versagte, kaum ein anderer Weg offen, als das *Ultimum refugium* der Einleitung der Frühgeburt, obwohl die damit erreichten Resultate durchaus nicht ermunternd waren. Nach den Angaben von BATISWEILER heilten unter den zusammen-

gestellten 147 Fällen 100; 47 Fälle endeten tödlich, und zwar auffallend viele (22) innerhalb der ersten 14 Tage! Auch MINOT gibt nach den Daten von ESCH und PETERSON eine Mortalität von 65% an! Betreffend der Therapie bestand bisher keine einheitliche Auffassung. GUSSEROW stellte sich 1871 auf den Standpunkt, daß die Frühgeburt in schweren Fällen unbedingt einzuleiten sei, und diese Auffassung wurde ziemlich allgemein anerkannt, wenn auch die Resultate, wie die obige Zusammenstellung beweist, gar nicht zufriedenstellend waren. Während LAZARUS einen strikte ablehnenden Standpunkt gegenüber der künstlichen Frühgeburt und Abortus einnimmt, hielten TÜRK, PAPPENHEIM, KOCH und WINTER, AUBERTIN u. a. diese für angezeigt. Seitdem bekannt ist, daß die Leberbehandlung die Graviditätsperniciosa ebensogut beeinflußt wie die idiopathische, muß ohne Zweifel in jedem solchen Falle eine Lebertherapie versucht werden, bevor eine künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft in Erwägung gezogen wird.

In diesen Fällen tritt die Wichtigkeit der Entscheidung, ob die Graviditätsanämie den Perniciosatypus zeigt oder nicht, in den Vordergrund und in dieser Beziehung ist das typische makrocytäre Blutbild und die gesteigerte Hämolyse ausschlaggebend. In solchen Fällen ist, wie darüber später noch ausführlicher berichtet wird, die Lebertherapie auch bei Erhaltung der Schwangerschaft von guter Wirkung und es wird darum nur selten zu einer künstlichen Unterbrechung derselben kommen. Auf dem Gebiete der normocytären und mikrocytären Graviditätsanämien verfügen wir noch nicht über genügende ähnliche Erfahrungen und zu einer Stellungnahme in dieser Frage muß vorerst noch ein größeres Material gesammelt werden. Meiner Ansicht nach muß in diesen Fällen zuerst unbedingt eine Eisenmedikation erprobt werden, wie dies in den Fällen von STRAUSS, WILLS und LARRABEE geschah, eventuell als Adjuvant auch Leber, doch glaube ich, daß trotzdem die Frage der Unterbrechung der Schwangerschaft in manchen solchen Fällen weiter unverändert aufrechterhalten werden muß. Erfahrungsgemäß kann von der Leberbehandlung in solchen Fällen von mikrocytären Anämien im allgemeinen nicht viel erwartet werden, doch können genügende Dosen von Eisen eine Hilfe leisten.

Es muß also gesagt werden, daß die scheinbar kausale Therapie der durch die Syphilis und die Gravidität verursachten perniciosartigen Anämien — deren Erfolg an und für sich sehr zweifelhaft war — durch die Einführung der Lebertherapie gründlich abgeändert wurde, in dem Sinne, daß die erstere heute viel seltener als vorher in Frage kommt.

Das einzige, wahre Erfolge verheißende Gebiet der kausalen Therapie sind die durch Darmparasiten, in erster Linie durch den *Bothriocephalus latus* verursachte Anämien. Finden wir im Stuhle Perniciosakranker Bothriocephaleneier, so muß eine Abtreibungskur durchgeführt werden: Eine entsprechende Menge von Extr. filicis maris ist zur Erreichung des Zieles genügend. Mit diesem lange abgeschlossenen und allgemein bekannten Abschnitte der Therapie müßte ich mich kaum mehr befassen, zwei damit verbundene Probleme möchte ich dennoch berühren.

Die eine Frage ist, ob Kranken mit perniciosartigem Blutbilde nicht Filix mas zu geben wäre, auch wenn im Stuhle keine Wurmeier gefunden werden? SCHAUMANN ist der Ansicht, daß dies selbst in Finnland, wo bekanntlich sehr viele Bothriocephalenträger sind, überflüssig wäre. Ähnliche Versuche waren

immer erfolglos: Perniciosakranke, ohne Wurmeier im Stuhle besserten sich nie auf Abtreibungskuren. Ebenso wenig wurden bei Autopsien im Darne solcher Fälle Wurmeier gefunden.

Die zweite Frage, mit welcher ich mich noch befassen will, ist jene interessante Erscheinung, daß die *Bothriocephalusperniciosa* auf Lebertherapie auch ohne Wurmabtreibung gebessert wird, und zwar genau so, wie die kryptogenetische Perniciosa, worüber noch ausführlich berichtet wird. Diese Erfahrung spricht beweisend für die Auffassung, daß zwischen den beiden Krankheiten enge Beziehungen bestehen, und dies ist auch für die Therapie von großer Bedeutung, da dadurch die Möglichkeit gegeben ist, schwer anämischen Kranken, bei denen eine Abtreibungskur eventuell mit Gefahr verbunden wäre, zuerst Leber zu geben und erst nach Besserung des Zustandes zum Filix mas zu greifen. Heute kommt dies noch viel häufiger in Frage, da wir in den neueren Injektionspräparaten über rasch und sicher wirkende Mittel verfügen.

Anhang: Die Splenektomie.

Die Milzexstirpation gehört eigentlich nicht zur kausalen Therapie im engeren Sinne, dennoch möchte ich an dieser Stelle kurz über dieselbe berichten. Der Zusammenhang zwischen Milz und Hämolyse ist nach den Erfolgen der Milzexstirpation beim hämolytischen Ikterus sichergestellt, es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Splenektomie nicht nur durch die Verminderung der Hämolyse, sondern auch durch die Förderung der Erythropoese von Einfluß auf die Erythrocytenzahl ist. Das massenhafte Erscheinen von Normoblasten im Blute nach Milzexstirpation spricht wenigstens in diesem Sinne. EPPINGER und DECASTELLO versuchten, beinahe zur gleichen Zeit (1913), als erste die Perniciosa mit Milzexstirpation zu heilen oder zu beeinflussen. EPPINGER ließ bei 18, DECASTELLO bei 19, MÜHSAM bei 17 Fällen eine Milzexstirpation ausführen; ihrem Beispiel folgten zahlreiche Forscher, unter denen ich NARBESHUBER (11 Fälle), KLEMPERER und HIRSCHFELD, BÖHM, TÜRK, MEINERTZ und SPENGLER erwähnen möchte. Die den ersten scheinbar erfolgreichen Versuche folgende Begeisterung ist bereits lange abgeflaut, und heute in der Ära der Lebertherapie haben diese Versuche nach meiner Meinung beinahe nur noch ein historisches Interesse, obwohl SPENGLER in einer kürzlich erschienenen Mitteilung meint, daß „die Milzexstirpation in der Therapie der BIERMERSCHEN Anämie nicht unbedingt abzulehnen sei. Für Fälle, bei denen die Leber- oder Magenpulvertherapie für sich allein nicht mehr zu den erhofften Erfolgen führt, wird in Hinkunft vielleicht doch noch die Milzexstirpation in Erwägung zu ziehen sein“.

Es ist sehr fraglich, ob bei Fällen, die auf Transfusion und Lebertherapie refraktär bleiben, diese Operation, die nach MORAWITZ eine Mortalität von 20—30% aufweist, zu wagen sei. VEREBÉLY berichtet noch im Jahre 1924 über an 30 Anämiekranken ausgeführte Splenektomien, von welchen 11 Fälle (36%) innerhalb kurzer Zeit gestorben sind. Wir selbst ließen sie — noch unter Prof. JENDRASSIKS Leitung — in 2 Fällen ausführen: beide endeten tödlich und seither haben wir keinen Versuch mehr gemacht. Durch die Besserung der Operationstechnik läßt sich auf diesem Gebiete vielleicht noch manches erreichen; so berichtet GIFFIN bei den an der Mayo-Klinik operierten Fällen nur noch über 6,4% Mortalität. Die Resultate betreffend ist aus sämtlichen statistischen

Zusammenstellungen einheitlich folgendes festzustellen: Die Splenektomie war in etwa 20% der Fälle wirkungslos, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle überschritt die darauffolgende Remission weder an Größe noch an Zeitdauer die mit Arsen erreichbare, in einem dritten Teile der Fälle konnte jedoch eine so lange Remission erzielt werden, wie sie mit den vor der Lebertherapie üblichen therapeutischen Maßnahmen nur selten erreicht werden konnte. So berichtet z. B. SPENGLER über 2 sichere Fälle von perniziöser Anämie, die nach der Splenektomie seit 10 bzw. 11 Jahren symptomlos sind. Der eine Fall von DECASTELLO überlebte die Splenektomie um 13,5 Jahre. Nach der Statistik von GIFFIN erreichten 10% der Fälle die durchschnittliche Lebensdauer von 6 Jahren. Dies sind Erfolge, die vor der Lebertherapie jedenfalls sowohl bei den therapeutisch erreichten, als auch bei den Spontanremissionen selten zu beobachten waren. Wenn wir in Betracht ziehen, daß diese vereinzelt Fälle einen ziemlich großen Prozentsatz der verhältnismäßig wenigen splenektomierten Fälle ausmachen, kann der Ansicht SPENGLERS eine gewisse Berechtigung nicht abgesprochen werden. Wir dürfen indes nicht vergessen, daß so lange anhaltende Remissionen vor der Lebertherapie ohne Splenektomie, sondern nach Arsen und spontan entstanden doch schon bekannt waren. Die Fälle von STRANDELL und LINDBOM gehören hierher und der letztere erwähnt auch zahlreiche Fälle aus der Literatur, die in einer Remission auch über 10 Jahre arbeitsfähig waren. STRANDELL wirft bei der Besprechung eines Kranken, der nach 16½ Jahren mit einem vollständig normalen Blutbilde in ausgezeichneter Verfassung war, die Frage auf, ob vielleicht in solchen Fällen nicht sogar eine endgültige Heilung angenommen werden dürfte? Auch DIEBALLA berichtete vor Jahrzehnten über einen, seiner Ansicht nach als geheilt zu betrachtenden, Perniciosafall. Bei Kenntnis dieser Tatsache ist gegenüber der Bewertung der Splenektomie in der Therapie der Perniciosa jedenfalls eine größere Zurückhaltung angebracht, um so eher, als es sehr wahrscheinlich ist, daß wir mit der Lebertherapie fast in jedem Falle erreichen können, was mit der Splenektomie nur in 10% der Fälle mit großer Gefahr erkämpft werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Splenektomie kein gefahrloser Eingriff und daß dabei der Erfolg zweifelhaft ist, wenn auch anscheinend die damit erreichten Besserungen, die mit den vor der Lebertherapie üblichen therapeutischen Eingriffen erreichbare Remissionen an Dauer übertreffen. Wahrscheinlich wird die Splenektomie durch die Lebertherapie vollständig aus der Behandlung der perniziösen Anämie verdrängt werden.

Ganz anders muß die Splenektomie in der Behandlung des hämolytischen Ikterus bewertet werden, wo sie die gesteigerte Hämolyse mit einem Schlage verschwinden läßt und so die Anämie indirekt heilt. Ebensogut, oft sogar lebensrettend kann ihre Wirkung bei der thrombopenischen Purpura sein, da sie hier jedoch hauptsächlich die Blutung und nur indirekt die Anämie beeinflußt, gehört die Besprechung dieser Anwendungsweise nicht in den Rahmen meiner Ausführungen.

B. Die medikamentöse Therapie.

1. Das Eisen.

Auch in diesem Teile meiner Arbeit ist mein Ziel in erster Linie über Fortschritte zu berichten, deshalb werde ich mich mit der älteren Literatur der

Eisentherapie nur sehr kurz befassen und mich im wesentlichen auf jene Momente beschränken, deren Kenntnis eben zum Verständnis dieser Fortschritte notwendig ist. Wie bei den meisten Medikamenten, so ist auch beim Eisen die Empirie älter als die experimentellen Untersuchungen, die berufen waren, den Eisenhaushalt des Organismus im allgemeinen und im speziellen die Resorptionsverhältnisse, die Ausscheidungsverhältnisse, den Wirkungsmechanismus, den Wirkungsgrad, die wirksame Dosis der in verschiedener Form zu therapeutischen Zwecken angewandten Eisenverbindungen zu klären, um dadurch der rationellen Eisentherapie eine Basis zu schaffen. Diese Versuche sind auch heute noch im Gang und liefern Tag für Tag neue Tatsachen und Gesetzmäßigkeiten, so daß das Problem der Eisentherapie noch durchaus nicht in jeder Hinsicht gelöst ist und wir mit Sicherheit auf eine weitere Entwicklung rechnen können.

Das Eisen wurde bei der Chlorose zuerst gegen die Mitte des vergangenen Jahrhunderts von französischen Autoren, ANDRAL, GAVARET und DELAFOND empfohlen und als sehr wirksam gefunden; von deutscher Seite wird das NIEMAYER zugeschrieben, der einige Jahrzehnte später zu der gleichen Erfahrung kam. Die therapeutische Wirksamkeit des Eisens war also bereits eine bekannte Tatsache, als die experimentelle Forschung sich zur Aufgabe machte, die zu einer rationellen Therapie unumgänglich notwendigen folgenden Verhältnisse zu klären:

Erstens die Resorption, das Schicksal und die Ausscheidung des therapeutisch verabreichten Eisens. Die therapeutische Wirkung desselben.

Zweitens die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate, die Dosierung.

Und schließlich die therapeutischen Anwendungsformen und Indikationen, sowie die klinischen Erfolge.

Ich möchte bemerken, daß ich die experimentellen Grundlagen der Eisentherapie und speziell jene Punkte, die sich auf die Resorption, Ausnützung und Ausscheidung des Eisens beziehen, nicht in extenso behandeln werde, da dies zum Verständnis der daraus folgenden therapeutischen Schlußfolgerungen nicht unbedingt notwendig ist. Ich verweise diesbezüglich auf die ausgezeichnete Monographie von M. B. SCHMIDT im Bethe-Bergmann und auf die Pharmakologie MEYER-GOTTLIEBS und andere diesbezügliche Werke (s. Literaturverzeichnis).

Auf der Tatsache, daß der Organismus jene, etwa 50 mg betragende tägliche Eisenmenge, die er zur Aufrechterhaltung des Lebens unbedingt benötigt (BUNGE) und auch zum Aufbau des Hämoglobins benützt, den organischen Eisenverbindungen der Nahrung entzieht, beruhte die früher allgemein anerkannte Ansicht, daß der Organismus nur das in Form organischer komplexer Verbindungen eingeführte Eisen zu assimilieren vermag. BUNGE glaubte noch, daß anorganische Eisensalze überhaupt nicht resorbiert werden. Die zur Erforschung der Resorptionsverhältnisse des Eisens von zahlreichen Forschern (WILD, HALL, KUNKEL, MÜLLER und TARTAKOWSKI, GAULE, QUINCKE und HOCHHAUS, MACCALLUM, ABDERHALDEN, LANDAU, HEUBNER und MATSAMURA u. a.) angestellten Versuche haben bewiesen, daß sowohl organische als auch anorganische Eisenverbindungen resorbiert werden. Die Resorption erfolgt in den obersten Partien des Dünndarmes. Durch diese Feststellung ist die Möglichkeit gegeben, daß das in beliebiger Form gegebenes Eisen, da es resorbiert wird, auch therapeutisch wirksam sein kann.

Das weitere Schicksal des resorbierten Eisens ist noch nicht vollständig geklärt. Der Organismus vermag zweifellos das resorbierte Eisen zu verwenden, zu assimilieren, ja es ist aus der menschlichen Pathologie bekannt, daß der Organismus im gegebenen Falle sogar größere Eisenmengen speichern kann; ein bekanntes Beispiel hierfür sind die hämolytischen Anämien, bei welchen besonders im reticuloendothelialen Apparate große Eisenmengen gespeichert werden können. Eine solche Speicherung läßt sich auch experimentell leicht erreichen. Es wurde bekannt, daß die Milz, besonders aber die Leber, auch unter normalen Verhältnissen mehr Eisen enthalten, als die übrigen Teile des Organismus und daß nach experimentellen Eisengaben besonders der Eisengehalt der Leber zunimmt (KUNKEL). SCHMIEDEBERG fand in der Leber eine Eisen-Eiweißverbindung, welche er Ferratin benannte, für eine Vorstufe des Hämoglobins hielt und annahm, daß der Organismus das zugeführte Eisen in der Leber speichert und nach Bedarf verwendet (s. auch GOTTLIEB, JACOBJ u. a.). Die Untersuchungen der Eisenausscheidung zeigten, daß das überschüssige Eisen durch den Darm und normalerweise nur in verschwindend kleiner Menge durch den Urin und durch die Galle ausgeschieden wird (GOTTLIEB, KLECINSKI, HAMBURGER, JACOBJ, WILD, BRUGSCH und IRGER usw.). Auch das therapeutisch gegebene Eisen wird nach den Angaben zahlreicher Forscher auch bei parenteraler Gabe beinahe vollständig durch den Darm ausgeschieden, so daß Eisenbilanzen allein über das Schicksal des dem Organismus zugeführten Eisens keinen genügenden Aufschluß geben können. Resorptionsverhältnisse, weiteres Schicksal und Bedingungen der Wirksamkeit des experimentell und therapeutisch angewandten Eisens wurden neuerdings von STARKENSTEIN und Mitarbeitern, sowie an klinischem Krankenmaterial von REIMANN und FRITSCH wieder bearbeitet; über diese experimentellen und klinischen Erfahrungen, die wahrlich eine große Bereicherung der Eisentherapie bedeuten, komme ich noch später zu sprechen. Hier will ich nur soviel bemerken, daß nach STARKENSTEIN bei der Verwendung des therapeutisch gegebenen Eisens Reduktions- und Oxydationsprozesse im Organismus ablaufen. Das Eisen bildet mit den Bluteiweißkörpern eine komplexe Verbindung und kreist in dieser Form längere Zeit hindurch im Organismus. Es scheint, daß in der Regulation des Eisenstoffwechsels die Leber, nach einzelnen Autoren auch die Milz eine Rolle spielt (ASHER u. a.).

Die *therapeutische Wirksamkeit des Eisens* offenbart sich in verschiedener Richtung. Die eine Wirkung ist zweifellos die antianämische, die wir bei der Therapie der Anämien verwerten, aber es ist auch heute noch der Gegenstand von Diskussionen, wie diese Wirkung zustande kommt. Nach der einen (älteren) Erklärungsweise fördert das Eisen die Hämoglobinbildung, indem es dazu Bausteine liefert (ABDERHALDEN, TARTAKOWSKI, AUBERTIN, SEYDERHELM). Eine ähnliche Meinung vertreten neuerlich wieder auch manche amerikanische Autoren (WHIPPLE und Mitarbeiter). JAGIC und SPENGLER sowie BÜRGER u. a. betonen dagegen, daß der Organismus zur Hämoglobinbildung genügend Eisen mit der Nahrung zugeführt bekommt, so daß die antianämische Wirkung des Eisens scheinbar in erster Linie der Knochenmarksreizung, dem regenerationsfördernden Effekt, der gesteigerten Bildung hämoglobinproduzierender Erythrocyten zu verdanken ist (HEINZ, ROESSINGH, HARNAK, NOORDEN, NISSEN, NÄGELI, ASHER, BAUMGARTEN, CHISTONI, TARTAKOWSKI, ABDERHALDEN usw.).

Die im Knochenmarke anämisierter Tiere nach Eisentherapie auftretende gesteigerte Regeneration wurde von FRANZ MÜLLER und A. HOFFMANN nachgewiesen und eine solche wird auch durch die bereits erwähnte, am Beginne der Eisentherapie eintretende Reticulocytenkrise bewiesen. ROESSINGH versuchte die Sauerstoffzehrung der Erythrocyten zur Entscheidung dieser Frage heranzuziehen; er fand, daß am Beginne der Eisentherapie die Erythrocyten mehr Sauerstoff verbrauchen, welche Erscheinung nach den Untersuchungen von MORAWITZ, ITAMI, DENNECKE, sodann DOUGLAS, HARROP der Anwesenheit unreifer Erythrocyten zuzuschreiben ist. Diese Beobachtung, die der Reticulocytenkrise gleichwertig ist, spricht für die knochenmarksreizende Wirkung des Eisens und diese kann damit für genügend fundiert betrachtet werden.

Unter der Einwirkung des Eisens produziert also das Knochenmark, wie oben erwähnt, statt der kleinen, also wenig Hämoglobin enthaltenden Zellen, größere Erythrocyten, die wieder mehr Hämoglobin bilden können. WHIPPLE betont neuestens, daß die Hämoglobinfüllung der Erythrocyten bei hypochromen Anämien eine unvollständige ist, d. h. daß relative viel Erythrocytenstroma mit wenig Hämoglobin vorhanden ist. Wenn dies wahr ist, so kann die Ursache allein in dem gesucht werden, daß auch die hämoglobinbildende Fähigkeit der Erythrocyten eine schlechte ist, angenommen, daß das Hämoglobin ein spezifisches Produkt des Stroma ist (Granulationsäquivalent nach PAPPENHEIM). In solchen Fällen ist also die Funktion des Knochenmarkes in verschiedenen Richtungen falsch: einerseits produziert es kleine, im gegebenen Falle sogar daneben auch flache (chlorotische) Zellen, andererseits ist aber auch die Substanz dieser Zellen nicht vollkommen, da ihre Hämoglobinbildungsfähigkeit mangelhaft ist. Bei dieser Betrachtungsweise könnte auch die Wirkung des Eisens auf das Knochenmark als ein komplexer Vorgang aufgefaßt werden: es stimuliert das Knochenmark zur Bildung größerer Zellen in größerer Anzahl, begünstigt aber auch andererseits die Produktion von vollkommenerem Zellmaterial mit besserer Hämoglobinbildung — also eine qualitativ und quantitativ regenerationssteigernde therapeutische Wirkung. Es gibt allerdings auch Autoren, die die regenerationsfördernde Wirkung des Eisens nicht als eine direkte Knochenmarkswirkung anerkennen, oder einer solchen zumindestens keine besondere Wichtigkeit zuerkennen wollen [LITTEN, WARFRINGE (nach ENGEL), MORAWITZ und Kühl]. MORAWITZ schreibt bekannterweise die günstige Wirkung des Eisens auf die Chlorose nicht nur der günstigen Wirkung auf die Hämoglobinbildung zu, sondern auch dem Umstande, daß es auch auf andere, parallel einhergehende Stoffwechselstörungen, vor allem im Bereiche des inkretorischen Systems, im günstigen Sinne einwirkt. SEYDERHELM schrieb noch im Jahre 1925, daß die Eisenwirkung eine viel kompliziertere sei, als daß dieselbe mit Ausdrücken wie „Knochenmarksreizung“ zu erklären wäre.

Außer den erwähnten wird dem Eisen noch eine dritte günstige therapeutische Eigenschaft zugesprochen: eine tonisierende Wirkung, die nach WARBURG auf der katalysierenden Eigenschaft des Eisens beruht und infolge welcher es den Stoffwechsel, die Gewebsatmung, die assimilatorischen Vorgänge steigert. Diese Wirkung ist es wahrscheinlich, die in erster Linie in der Besserung des Appetites, in Gewichtszunahme, also kurz in der Besserung der Kondition des Kranken äußert.

Auch nach der Erkennung dieser Tatsachen blieb es jedoch noch immer eines der größten Probleme der Eisentherapie, weshalb die verschiedenen Eisenpräparate von so verschiedener Wirkung sind? Diese Frage mußte schon deshalb gelöst werden, da nach der Feststellung, daß eine jede Art von Eisenverbindungen resorbiert werden kann, eine ungeheure Anzahl verschiedener Eisenpräparate in den Verkehr gelangte und auch heute, nachdem die Frage zum großen Teile gelöst ist, kann ihre Zahl auf mehrere Hundert geschätzt werden. Es scheint, als ob bei der Verbreitung der Eisenpräparate in der Vergangenheit nicht in erster Linie ihre Wirksamkeit maßgebend war, sondern eher andere Umstände, wie z. B. Geschmack oder Freisein von unangenehmen, schädlichen Nebenwirkungen usw. Es ist also nicht verwunderlich, daß eine Revision der Eisenpräparate mittels experimenteller und klinischer Erfahrungen vielen als dringend notwendig erschien. KORÁNYI verwies schon vor Jahren auf die chaotischen Zustände, die nicht nur auf dem Gebiete der therapeutischen Indikationsstellung, sondern auch in der ungeheueren Anzahl der verschiedenen Präparate herrschten.

Es galt als eine alte, allgemein gültige Regel, daß der *Wirkungsgrad* der verschiedenen Eisenverbindungen von deren Eisengehalt abhängig ist. Seit den Angaben von QUINCKE und NOORDEN wurde die Tagesgabe des Eisens, auf metallisches Eisen berechnet, in 0,10 g angenommen; es stellte sich heraus, daß die üblichen Gaben von verschiedenen Präparaten nur einen geringen Bruchteil dieser Menge enthalten, deshalb wurden die das Eisen in Form von komplexer organischer Verbindungen enthaltenden Präparate, wie z. B. die Hämoglobinpräparate, wegen des geringen Eisengehaltes schon lange verworfen, da ihre Wirkungslosigkeit eben diesem Umstande zugeschrieben wurde (KORÁNYI). Einzelne sprechen auch diesen Präparaten eine gute Wirkung zu, nach den meisten Autoren bleibt jedoch diese weit hinter jener der anorganischen Eisensalze zurück. Bis vor kurzem wurde außer dem Eisengehalte auch noch anderen Umständen eine besondere Bedeutung beigemessen; selbst MORAWITZ schreibt noch (im BERGMANN-STÄHELIN): „Welches Eisenpräparat soll man wählen? das ist meistens Geschmacksache des einzelnen Arztes“. Daß dies so nicht ganz richtig ist und die Frage vielmehr in der Weise zu formulieren wäre: Welches Eisenpräparat *ist* zu einer rationellen Eisentherapie *zu wählen*, wurde nach den unbeständigen, einander widersprechenden therapeutischen Resultaten bald offenbar. Es stellte sich tatsächlich heraus, daß der Parallelismus zwischen Eisengehalt und Wirksamkeit ein sehr loser ist und eine ganze Reihe der Forscher bemühte sich, jene Prinzipien festzustellen, die außer dem Eisengehalte die Wirksamkeit eines Präparates bestimmen. Selbst MORAWITZ betont an anderer Stelle, daß die Wirkung der verschiedenen Eisenpräparate eine verschiedene ist und deshalb eine einheitliche Dosierung unmöglich sei. Nach ihm sind jene Verbindungen am wirksamsten, die leicht löslich sind und das Eisen in leicht abspaltbarer Bindung enthalten, währenddem die Wirkung der komplexen organischen Verbindungen viel geringer ist. SEYDERHELM erwähnt bereits als experimentell erwiesene Tatsache, daß den komplexen organischen Verbindungen (z. B. Ferratin, Hämoglobinpräparate) eine jede therapeutische Wirkung abzusprechen sei, hingegen sei das anorganisch gebundene, d. h. ionisierte Eisen sehr wirksam, es fördert die Hämoglobinbildung und führt zur Gewichtszunahme. FISCHLER und PAUL erblicken die Bedingung der

Wirksamkeit in jenem Umstande, wie leicht sich aus dem fraglichen Präparate ionisiertes Eisen abspalten läßt und teilen die Präparate nach diesem Grundsatz ein. All diese Ansichten lassen aber gänzlich unberücksichtigt, ob das Eisen in der Verbindung in zwei- oder dreiwertiger Form vorhanden ist. HEUBNER war der erste, der die große Bedeutung der Wertigkeit erkannte, indem er das zweiwertige Eisen für wirksam, das dreiwertige dagegen für wirkungslos erklärte. Sehr wichtig ist nach HEUBNER auch jene Tatsache, daß die zweiwertigen Eisenverbindungen auch in hoher Konzentration nicht ätzend wirken (HEUBNER und MATSAMURA), gut resorbiert und von den Kranken gut vertragen werden, die dreiwertigen Verbindungen hingegen eine ätzende Wirkung ausüben. Diese Feststellung war auch aus dem Grunde sehr bedeutungsvoll, da früher die Furcht von den anorganischen Eisenverbindungen, wegen der denselben zugesprochenen ätzenden Wirkung, allgemein verbreitet war und auch die dyspeptischen Erscheinungen diesem Umstande zugeschrieben wurden. Dazu vermag der Organismus nach HEUBNERS Ansicht nur das zweiwertige Eisen zur Hämoglobinbildung benutzen, da dessen Eisen ebenfalls zweiwertig ist; dem chlorotischen Organismus muß nach seiner Meinung ein solches Eisen zugeführt werden, da derselbe — und vielleicht ist eben das das Wesen der Krankheit — das dreiwertige Eisen nicht zu zweiwertigem reduzieren kann.

Nach den Feststellungen von HEUBNER wurde die Aufmerksamkeit der Wertigkeit des Eisens zugewandt und die alte Diskussion, ob organisches oder anorganisches Eisen wirksam sei, kam allmählich in den Hintergrund. HEUBNERS Feststellungen stimmten auch sehr gut mit den klinischen Erfahrungen überein: Ferrum reductum, Ferrocyanat, Ferrosulfat, Ferrochlorid erwiesen sich als gut wirksam. Dennoch schien die Frage nicht restlos gelöst zu sein, da einzelne organische Präparate ebenfalls sehr gute Wirkungen aufwiesen (Ferrum citricum, pomatum, tartaricum usw.). Nun hat WIECHOWSKY darauf hingewiesen, daß nur jene Metallverbindungen organisch genannt werden können, in welchen das Metall zu C oder N gebunden ist und daß wir richtiger von Eisen in organischer oder in anorganischer Bindung sprechen müßten; bei dieser Betrachtung mußte ein Teil der bisher für organisch gehaltenen Verbindungen derselben Beurteilung unterzogen werden wie die anorganischen; organische Verbindungen bleiben somit in erster Linie das Hämoglobin und dessen Derivate.

Um die pharmakologischen Grundlagen einer rationellen Eisentherapie womöglich endgültig zu klären, hat nun STARKENSTEIN mit seinen Mitarbeitern die Resorptionsverhältnisse und die Wirksamkeit der Eisenverbindungen in einer langen Reihe von Experimenten einer Revision unterzogen. In seinen Tierversuchen nahm STARKENSTEIN die Toxizität der Eisenverbindungen als Maßstab der Resorption und Wirksamkeit an. Die Resultate seiner Forschungen sind: Wirksam (im Experimente toxisch) sind sowohl parenteral wie auch peroral gegeben, die Ferroverbindungen und jene anorganischen komplexen Verbindungen, die das Eisen als Anion enthalten. Demgegenüber sind die Ferriverbindungen und die organischen komplexen Verbindungen wirkungslos. Die einfachen anorganischen Ferroverbindungen — sagt STARKENSTEIN — werden im Blute rasch zu einer Ferriverbindung oxydiert, welche lange im Blute kreist. Diese intermediär gebildete Ferriverbindung ist eine komplexe Eisenverbindung, die aus dem dreiwertigen Eisen in Statu nascendi und dem Serumeiweiß gebildet wird. Diese komplexe Verbindung ist es, die im Organismus wirksam ist; auch

in dieser ist das Eisen als Anion vorhanden, wie in jenen Verbindungen, die sich in den Experimenten als wirksam (toxisch) erwiesen: im Organismus ist nur anionisch wanderndes Eisen wirksam. Auf Grund dessen empfiehlt STARKENSTEIN als einzig rationelle Art der Eisentherapie die Ferrotherapie und hält die Gabe von Ferrochlorid in stabiler Form für zweckmäßig.

Es wäre nun zu untersuchen, ob die experimentellen Feststellungen STARKENSTEINs mit den klinischen Erfahrungen übereinstimmen? In dieser Beziehung steht uns ein derart reichliches Material zur Verfügung, daß dessen eingehende Behandlung im Rahmen dieser Arbeit unmöglich ist und ich mich nur an die zum Verständnis dieser Frage notwendigen und hinreichenden Angaben halten muß.

Es kann schon voraus betont werden, daß tatsächlich zwischen den klinischen Erfahrungen und den Feststellungen von STARKENSTEIN ein vollständiger Einklang besteht. Die beliebtesten und wirksamsten Eisenpräparate sind die Ferroverbindungen. Aus dem Ferrum Hydrogenio reductum entsteht unter der Einwirkung der Salzsäure des Magens Ferrochlorid und es wird in dieser Form resorbiert. Bei diesem Mittel ist es jedoch einer Erklärung bedürftig, weshalb dessen Wirkung in verschiedenen Fällen ungleich ist. NIEMAYER, QUINCKE, v. NOORDEN fanden es bei der Chlorose in einer täglichen Gabe von 0,10 g für wirksam, allmählich hielten jedoch immer mehr und mehr Autoren größere Dosen für nötig (LINDBERG, NAEGELI, MORAWITZ, SEYDERHELM, KAZNELSON, MEULENGRACHT, SCHULTEN u. a.). Die übliche Tagesdosis beträgt heute bereits mehrere Gramm; SCHULTEN fand nicht einmal 10 g für toxisch und auch die erwähnten Autoren empfahlen öfters sogar 4—6 g täglich zu geben. NAEGELI fand in seinen Fällen von Spätchlorosen, daß die übliche Gabe von 1—2 g oft nicht von der erwarteten Wirkung war und daß zur Erreichung einer solchen 3—4 g notwendig waren. Wir sehen also, daß die wirksame Dosis des Ferrum reductum in einzelnen Fällen sehr schwankend ist. Als Erklärung dieser Schwankungen kommt in erster Linie jener Umstand in Frage, daß im Magen nicht genügend Salzsäure zur Lösung des Eisens vorhanden ist; das Eisen wird im Magen unter Einwirkung der Salzsäure zu Ferrochlorid und wird erst als solches resorbiert. Eben deshalb halten die meisten Autoren sehr richtig in Fällen von Hypo- oder Achlorhydrie die gleichzeitige Gabe von Salzsäure für nötig. Es ist zu bemerken, daß NAEGELI, R. SCHMIDT u. a. auch bei Achlorhydrie eine gewisse Wirkung beobachten konnten. SCHMIDT meint, daß vielleicht die Phosphorsäure des Darmes mit dem Eisen eine resorbierbare lösliche Verbindung bildet, die meisten Autoren fanden jedoch im Falle einer Achlorhydrie gar keine oder nur eine ungenügende Wirkung. Die Ferrosalze werden bekanntlich rasch zu Ferrisalzen oxydiert, weshalb NAEGELI große Dosen empfiehlt, da der Überschuß vor der Bildung der ätzenden Ferrisalze schützen solle. Um diesen Verhältnissen näherzukommen, haben REIMANN und FRITSCH die Resorptions- und Löslichkeitsverhältnisse des Ferrum reductum am Menschen einer neuen Prüfung unterzogen. Es hat sich nun herausgestellt, daß das Ferrum Hydrogenio reductum mit der Magensalzsäure tatsächlich zu Ferrochlorid wird; Ferrichlorid konnte in den ausgeheberten Proben nie in wesentlicher Menge nachgewiesen werden. Bei der therapeutischen Wirkung spielt die Geschwindigkeit, mit der das verordnete metallische Eisen in Lösung geht, eine wesentliche Rolle. Nach F. BAUER ist die Schnelligkeit, mit der die Lösung erfolgt, einerseits von der

Konzentration der Säure, andererseits von der Menge des zugesetzten Eisens abhängig. Ein Überschuß an Eisen beschleunigt die Lösung außerordentlich. REIMANN und FRITSCH fanden dies auch für den Mageninhalt gültig; die Lösungskurve und damit die in der Zeiteinheit gelöste Eisenmenge war um so steiler ansteigend, je größer der Überschuß an Eisen war. Das gelöste Ferrochlorid wirkt im Magen stark sekretionssteigernd und so wird die durch die Lösung des Eisens verbrauchte Säure ersetzt (SINEK und REIMANN). Diese bewirkt wieder die weitere Auflösung des Eisenüberschusses. In dieser Weise ist die Notwendigkeit der großen Eisengaben tatsächlich begründet. REIMANN und FRITSCH haben ferner gezeigt, daß auch bei Achylie eine Lösung des Eisens stattfindet und dabei werden andere Säurestoffe des Magen-Darmkanals benützt; das Grad der Lösung ist mit den p_H -Werten proportionell. Wenn das Eisen in nur im Darne löslichen Kapseln gegeben wurde, stieg der Eisengehalt des Blutes ebenfalls an (untersucht mit der Methode von STARKENSTEIN und WEDEN) und als Ausdruck einer Knochenmarkswirkung kam eine Reticulocytenkrise zustande, woraus folgt, daß der Inhalt der oberen Darmabschnitte genügend sauer ist, um aus metallischem Eisen eine wirksame, resorbierbare Eisenverbindung zu bilden. Diese Befunde können jene klinischen Erfahrungen erklären, nach welchen das Ferrum reductum auch in Fällen von Achlorhydrie wirksam war. Nach REIMANN und FRITSCH ist es nicht zu befürchten, daß das im Organismus entstandene Ferrochlorid im Magen-Darmkanal zu Ferrichlorid oxydiert wird, da dort die reduzierenden Vorgänge im Übergewicht sind.

Das bisher Gesagte erklärt nicht nur die erfahrungsgemäße Wirksamkeit des metallischen Eisens, sondern gleichzeitig auch die dabei vorkommenden großen Unterschiede und geben den Grund dafür an, weshalb die Dosierung nicht einheitlich durchgeführt werden kann. Aus der Beobachtung, daß das metallische Eisen im Magen-Darmkanal zu Ferroeisen wird und der Grad der Wirkung hauptsächlich von den Löslichkeitsverhältnissen abhängig ist, folgt als selbstverständliche Tatsache, daß, wenn dem Magen-Darmkanal bereits fertige Ferroverbindungen zugeführt werden, wie dies HEUBNER und STARKENSTEIN fordern, die großen Unterschiede in der Dosierung und Wirksamkeit entfallen müssen. Dies stimmt sehr gut überein mit der alten Erfahrung, nach welcher Ferrosulfat (BLAUDSche Pillen), Ferrocarbonat auch in kleinerer Dosis wirksam sind. STARKENSTEIN, der größte Anhänger und Förderer der Ferrotherapie lenkt die Aufmerksamkeit neuerdings wieder darauf, daß die in üblicher Form gegebenen Ferrosalze rasch ihre Wirksamkeit verlieren, da sie rasch zu Ferrisalzen oxydiert werden. Er empfiehlt zur Eisentherapie in erster Linie das Ferrochlorid, welches gewissermaßen als die physiologische Eisenverbindung bezeichnet werden kann, durch welche alle jene Wirkungen erreicht werden können, die überhaupt von einem Eisenpräparate erwartet werden dürfen. Das Ferrochlorid ist im Magen in sauerem oder achlorhydrischem Milieu gleich gut löslich, es hat keine ätzende Wirkung und wird rasch resorbiert. Da es keine Säure bindet und nicht ätzt, verursacht es keine dyspeptischen Erscheinungen und kann ohne jegliche Unannehmlichkeit genommen werden. Das therapeutisch gegebene Ferrochlorid muß jedoch stabilisiert werden, damit es während einer längeren Zeit beständig bleibt; die nach den Anweisungen von STARKENSTEIN angefertigten Ferrostabil-Tabletten enthalten das Ferrochlorid tatsächlich in einer solchen stabilen Form. Über die hervorragenden Wirkungen des derart

verabreichten Ferrochlorid berichten mehrere Autoren (KAZNELSON, DU PREZ, ENGEL, WAGNER u. a.).

REIMANN und FRITSCH verglichen in einem anderen Artikel an großem Krankenmaterial die Wirksamkeit der verschiedenen Eisenpräparate: sie stellten Versuche an mit Ferrochlorid, das in Form von Ferrostabil gegeben wurde und mit Ferrosulfat. Aus der Gruppe der Ferrisalze wurde eine verdünnte Lösung von Ferrichlorid, Eisenzucker, Ferrialbuminat und Ferrioxyd gegeben, schließlich das sog. aktive Eisen nach BAUDISCH, das nichts anderes als reines magnetisches Ferrioxyd, im Handel „Siderac“ genannt, ist. Sie haben nun zeigen können, daß die Ferroverbindungen weitaus am stärksten von allen Eisenverbindungen die Blutregeneration befördern, und zwar ganz konstant in der Dosis von 0,1 g Fe pro Tag. Eine Verschiedenheit bezüglich der wirksamen Dosis kommt fast nie vor. Die Ferriverbindungen zeigen in derselben Dosierung überhaupt keine sichere Wirkung und sogar bis zu 5 g pro Tag waren sie mit Ausnahme des Ferrum oxydatum saccharatum auf das Blutbild ohne Wirkung. Frisch verabreichtes Hämoglobin war auch ohne Einfluß. Die Wirkung der komplexen Verbindungen war schwächer als die der Ferroverbindungen. Besonders geeignet war zur erfolgreichen Therapie das Ferrochlorid, das bereits in einer Dosis von 0,022 g eine deutliche Wirkung auf das Blutbild hatte (Reticulocytenkrise!). Die Wirkung zeigte sich bei jeder Art der hypochromen sekundären Anämien unabhängig von den Säureverhältnissen im Magen. REIMANN und FRITSCH kamen zu der Konklusion, daß mit Ferrochloriddosen von 0,1 g Fe pro Tag die großen Ferrum reductum-Dosen ganz ersetzt werden können. Auch wir haben sehr gute Wirkungen des in stabiler Form gegebenen Ferrochlorid gesehen, welches uns die Firma Richter in Budapest zur Verfügung stellte (Ferroconstans-Tabletten).

Die Wirksamkeit der Ferroverbindungen wird auch durch alte Erfahrungen bestätigt. Außer den seit langer Zeit gebräuchlichen Ferroverbindungen möchte ich noch erwähnen, daß die gute Wirkung eisenhaltiger Mineralwässer höchstwahrscheinlich nur durch deren Gehalt an Ferrohydrocarbonat und Ferrosulfat zu erklären ist. Abgestandene Wässer verlieren ihre gute Wirkung, da die Ferroverbindungen zu Ferriverbindungen oxydiert werden. Es ist überflüssig, für diese Tatsachen andere Erklärungsweisen zu suchen: das aktive Eisen der Stahl- und Vitriolquellen ist einfaches Ferroeisen (STARKENSTEIN).

Unter den neueren Experimenten möchte ich noch die Versuche von KAHN erwähnen, der ebenfalls die Ferroverbindungen für wirksam, die Ferriverbindungen für unwirksam fand. POWERS und MURPHY sahen ebenfalls vom Ferrocarbonat gute Erfolge, ebenso WHIPPLE, und es könnte noch eine ganze Reihe von Beobachtungen in diesem Sinne angeführt werden. SCHULTEN sah vom erwähnten Siderac keine gute Wirkung. Es soll noch erwähnt werden, daß ich in der ganzen Literatur keinen sicheren Anhaltspunkt dafür gefunden habe, daß organische Präparate, die das Eisen in organischer Bindung enthalten (Hämoglobingruppe) die Blutregeneration wesentlich und erwiesenermaßen gesteigert hätten.

Ein weiterer Vorteil der Ferromedikation ist, daß das Ferrochlorid auch rectal verabreicht resorbiert wird und wirksam ist (STARKENSTEIN), somit im gegebenen Falle zu einer rectalen Therapie geeignet ist. Wir haben Tierkohle

in Ferrochloridlösung suspendiert und die Lösung blieb stabil: Die Reduktionsfähigkeit der Tierkohle ist so groß, daß sie verdünnte Ferrichloridlösungen sogar zu reduzieren vermag, deshalb sichert ihre Zufügung die Ferrosalzlösungen vor der Oxydation. Eine solche Ferrochloridlösung mit darin suspendierter Tierkohle halten wir zur rectalen Therapie geeignet. Auch sind Ferrostabil-Suppositorien im Handel.

Es muß jedoch bemerkt werden, daß nach G. STIEGER in experimentellen Anämien Ferro- und Ferrieisen bei gleicher Dosierung auf die Blutneubildung gleichermaßen beschleunigend gewirkt haben sollen. Dieser Befund, der einer Unzahl von gegenteiligen Befunden gegenübersteht, wäre jedenfalls nachzuprüfen. Auch muß noch erwähnt werden, daß WILLIAMSON und ETS bei Versuchen an 386 Ratten und 32 Hunden (posthämorrhagische Anämien) fanden, daß das anorganische Eisen die Blutbildung nicht fördert. Die Verfasser glauben, daß eine therapeutische Wirkung des anorganischen Eisens abgelehnt werden muß. Zu dieser ziemlich alleinstehenden Meinung habe ich nach dem bisher Gesagten nichts hinzuzufügen.

Alles oben Zusammengefaßte spricht für den großen Vorteil der Ferrotherapie, die zweifellos eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten darstellt. Die erwähnten Versuche waren tatsächlich dazu geeignet, um im Chaos der Eisenpräparate Ordnung zu schaffen und haben ermöglicht, daß wir für die Behandlung statt zahlreicher wirkungsloser Präparate immer wirksame und billige Eisenverbindungen wählen können.

HEINZ führte — aus Versuchen ausgehend, die an seinem Institute von BONDI ausgeführt wurden und zeigten, daß Schwermetalle besonders *das Eisen in kolloidaler Form intravenös gegeben* die Blutbildung fördern — das Elektroferrol zur intravenösen Eisentherapie ein. Nach ihm wurden viele Versuche mit der intravenösen kolloidalen Eisentherapie angestellt (WEBER, KAYSER-PETTERSEN und STOFFEL, NISSEN, STOFFEL und SCHWAB, MARIA SCHÄFER, HITTMAIR, CURSCHMANN, ASCHNER, JAGIĆ und SPENGLER usw.). Nach den meisten Autoren werden die Einspritzungen von Schüttelfrösten, hohem Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit begleitet, es entsteht eine Leukopenie mit darauf folgender Leukocytose, ganz ähnlich wie nach einer Proteininjektion. Über die Wirkung des Elektroferrols, auf das Blutbild betreffend, gehen die Meinungen auseinander; ein Teil der erwähnten Autoren berichtet über eine gute Wirkung, ein anderer Teil hingegen sah keine oder nur eine geringe (CURSCHMANN, ASCHNER, BÖTTNER). Es scheint, daß die therapeutische Wirkung des Elektroferrols in keinem günstigen Verhältnisse zu den erwähnten Nebenwirkungen steht; es handelt sich zum Teile wahrscheinlich um ein der Proteinwirkung ähnliches Geschehen, obwohl es auch möglich ist, daß es die Hämoglobinbildung steigert (z. B. NISSEN) und die Zellbildung im Knochenmarke anspricht (BONDI, HEINZ). Es ist eine Tatsache, daß die kolloidale Eisentherapie sich bis heute noch nicht eingebürgert hat; nach MORAWITZ kann sie bei torpiden Anämien zur Anwendung gelangen; JAGIĆ und SPENGLER — die sich übrigens nicht von einer Überlegenheit derselben dem peroral gegebenem Ferrochlorid (Ferrum reductum) gegenüber überzeugen konnten — halten sie nur in jenem Falle für angezeigt, wenn Eisen peroral nicht verabreicht werden kann. Ich würde noch hinzufügen, daß auch in solchen Fällen in erster Linie die rectale Therapie mit Ferrosalzen anzuwenden wäre und wir haben die mit

unangenehmen Nebenwirkungen verbundene intravenöse Kolloidtherapie für vollständig überflüssig gefunden und sozusagen niemals anwenden müssen. Ich glaube, daß die Einführung des Elektroferrols keinen Fortschritt der Anämiebehandlung bedeutet, und will mich deshalb damit nicht weiter befassen.

Über die *Indikationen* der Eisentherapie im allgemeinen habe ich im allgemeinen Teile dieser Arbeit gesprochen, an dieser Stelle möchte ich nur noch einige notwendige Bemerkungen hinzufügen. Wie ich bereits erwähnt habe, ist die Eisentherapie als antianämische Therapie in jedem Falle von mikrocytär-hypochromer Anämie angezeigt; für die Indikation ist also nicht die Ätiologie, sondern der Typus der Blutbildung ausschlaggebend, welcher in der Qualität des Blutbildes zum Ausdruck gelangt. In erster Linie ist die Eisentherapie bei der Chlorose angezeigt und diesbezüglich sind auch die Ansichten vollständig einheitlich: bei dieser Krankheit wird die Wirkung des Eisens von keinem anderen Mittel auch nur annähernd erreicht. Von ähnlich hervorragender Wirkung ist es bei der Spätchlorose, wo NAEGELI besonders von großen Dosen des Ferrum reductum sozusagen in jedem Falle einen vollständigen Erfolg erreichen konnte. Ebenso gut ist dessen Einfluß auf die zuerst von KAZNELSON beschriebene achlorhydrische Chloranämie (KAZNELSON, WEINER und REIMANN, WEINER und KAZNELSON, R. SCHMIDT, SCHULTEN, MEULENGRACHT, KNUD FABER, NAEGELI, KLEINER, WAGNER u. a.). Bei dieser Krankheit ist dem Ferrochlorid dem Ferrum reductum gegenüber der Vorzug zu geben, da ersteres keine freie Salzsäure benötigt, aber in großen Dosen mit Salzsäure zusammen gegeben sind die Erfolge auch mit letzterem Mittel sehr gut. NAEGELI war in einem Falle gezwungen, auch neben Ferrochlorid Salzsäure zu geben, da der Erfolg sich erst dann einstellte. Eine sehr gute Eisenwirkung sah WAUGH in einigen Fällen von mikrocytärer Anämie mit Achlorhydrie; die Fälle waren wahrscheinlich mit der achlorhydrischen Chloranämie (KAZNELSON) identisch. Von den posthämorrhagischen Anämien bessern sich die chronischen viel besser auf Eisen als die akuten. Wie bekannt sahen WHIPPLE und seine Mitarbeiter in ihren Versuchen bei akuten posthämorrhagischen Anämien vom Eisen gar keine, von der frischen Leber eine viel bessere Wirkung; diese Feststellung, die mit den klinischen Erfahrungen nicht vollständig übereinzustimmen schien, gab zu vielen Diskussionen und Nachprüfungen Anlaß. Schließlich konnte festgestellt werden, daß die Eisenwirkung bei posthämorrhagischen Anämien um so ausgesprochener ist, je chronischer der Anämiezustand. In solchen chronischen posthämorrhagischen Anämiezuständen ist die Eisenwirkung eine hervorragende und wie bereits erwähnt wurde, um so ausgesprochener, je größer die Mikrocytose und die Hypochromie ist. Heute halten bereits auch die amerikanischen Forscher in solchen Fällen das Eisen für das Mittel der Wahl. WHIPPLE, ROBSCHT-ROBBINS und WALDEN, die über ein bei chronischer posthämorrhagischer Anämie wirksames Leberextrakt berichten, anerkennen in derselben Publikation auch die hervorragende Wirkung des Eisens (s. auch MURPHY, POWERS und MURPHY, DYKE, METTIER und MINOT u. a.) sowohl allein, wie auch mit Leber zusammen gegeben; in letzterem Falle, glaube ich, ist das Eisen das wirksame Agens, während die Leber als Adjuvans wirken soll. Die europäischen Forscher anerkennen sozusagen ohne Ausnahme die Überlegenheit des Eisens bei chronischen posthämorrhagischen Anämien, auch dann, wenn sie es in Begleitung von anderen Mitteln (Arsen, Leber) zu

geben empfehlen. Die diesbezüglichen Erfahrungen sind derart zahlreich, daß ich auf das Literaturverzeichnis verweisen muß, da eine einzelne Aufzählung zu weit führen würde. Es soll noch die interessante Beobachtung von BEEBE erwähnt werden: bei einer seiner mit Leber in volle Remission gebrachten Perniciosakranken entwickelte sich eine posthämorrhagische Anämie, welche sich mit Leber nicht, jedoch vorzüglich mit Eisen heilen ließ.

Die gute Wirkung des Eisens konnte außerdem noch bei Anämien anderer Ätiologie, so auch bei den sich langwierigen schweren Erkrankungen anschließenden hypochromen Anämien bestätigt werden. Bei Carcinomanämien sahen MALASSEZ und LAACHE, GERHARDT, NÄGELI eine Besserung der Anämie trotz des weiterwachsenden Tumors und in der Literatur können wir noch mehrere ähnliche Fälle finden. BÜRGER gibt an, daß bei Carcinomanämien so rasche Besserungen des Blutbildes erreicht werden können, daß man an der Richtigkeit der Diagnose zweifeln kann. Es handelt sich wohl in diesen Fällen immer um mikrocytäre regenerative Anämien, die, wie ich das in einem früheren Artikel festgestellt habe, bei blutenden Carcinomen vorkommen. Demgegenüber sind die chronischen, torpiden Anämien, die sich sonst gewöhnlich an Carcinome anschließen, meistens aregenerativ und normocytär und diese sind mit Eisen kaum oder gar nicht zu beeinflussen.

Außer den erwähnten, können wir noch bei zahlreichen anderen, sog. „sekundären“ Anämien auf einen Erfolg rechnen, gleichgültig, welcher Ätiologie diese auch sein mögen, wenn sie nur mikrocytär und hypochrom sind. Hier sei erwähnt, daß bei hypochrom mikrocytärer Graviditätsanämie ebenfalls das Eisen wirksam sein kann, wie dies unter anderen die Fälle von STRAUSS, LARRABEE und WILLS beweisen. BÜRGER hat recht, wenn er schreibt: „Es ist rationell, bei allen Fällen der sekundären Anämie, bevor man zu Versuchen mit anderen Mitteln greift, die Behandlung mit einer intensiven Eisenmedikation einzuleiten.“

Bei perniziöser Anämie, wie auch bei allen makrocytären Anämien im allgemeinen ist das Eisen wirkungslos. RAUSCH hat allerdings auch bei der Perniciosa auf große Eisengaben Zeichen einer Knochenmarksreizung feststellen können. Neuerdings wurde aber von BEEBE das Eisen auch bei solchen Perniciosakranken empfohlen, bei welchen nach der Lebertherapie eine leichte Anämie zurückblieb und durch weitere Lebergaben nicht behoben werden konnte. Er gab große Eisendosen bis 6 g Fe. red. täglich mit gutem Erfolge. WAGNER zählt auch die hämolytischen Anämien zu dem Indikationsgebiete des Ferrostabil. Wie erwähnt sind diese Anämien meist makrocytär und mir ist außer dem hämolytischen Ikterus keine andere mikrocytäre hämolytische Anämie bekannt. Meines Wissens nach kann bei dieser Krankheit dem Eisen keine Rolle zugeteilt werden, noch weniger bei den übrigen hämolytischen Anämien.

Außer der antianämischen Wirkung ist das Eisen, wie ich bereits erwähnt habe, auch auf den Stoffwechsel von günstiger Wirkung und es handelt sich hier wohl um eine katalytische Wirkung im Sinne WARBURGS. Diese Wirkung äußert sich in der Zunahme der EBlut; die Kranken werden lebhafter, die Arbeitslust kehrt zurück und — in Fällen mit Hypotonie — steigt der Blutdruck ebenfalls wieder an (R. SCHMIDT), eventuell vorhandene Ödeme verschwinden rasch, die Druckempfindlichkeit der Knochen hört auf usw.

R. SCHMIDT und KAZNELSON sowie WEIBL haben es mit ausgezeichnetem Erfolge bei Metrorrhagien der Pubertätszeit gegeben und KAZNELSON meint, daß das Eisen auch als Regulator der Ovarialfunktion eine therapeutische Bedeutung hat (vgl. auch MORAWITZ).

Neuestens wurde auch die antianämische Wirkung der mit dem Eisen verwandten übrigen Schwermetallsalzen untersucht. WADDEL, STEENBOCK und HART, MYERS und BEARD, HOWARD und MYERS, LEWIS, WEICHSELBAUM und MCGHEE, GOERNER u. a. untersuchten die Wirkung zahlreicher Metalle bei experimentellen Anämien. Diese Versuche führten einheitlich zu dem Resultate, daß das Eisen auch allein wirksam ist, währenddem die übrigen Metalle allein keine ähnliche gute Wirkung hervorrufen können. Dem Eisen zugefügte kleine Kupfermengen erhöhen bedeutend dessen antianämische Wirkung. Die anderen Metalle betreffend gehen die Meinungen auseinander. Nach BEARD und MYERS hat Mangan, Nickel, Germanium, Arsen eine ähnliche adjuvante Wirkung, weshalb sie diese Metalle zur Unterstützung der Eisentherapie empfehlen. Demgegenüber haben LEWIS, WEICHSELBAUM, MCGHEE vom Kobalt und vom Mangan in dieser Anwendungsweise keine Wirkung gesehen. TŰDÓŠ und KISS haben bei Anämien des Kindesalters ziemlich gute Resultate nach Bismuth beobachten können, ebenso CSOMAY und ZEMPLÉN in experimentellen Versuchen. GOERNER fand Mangan und Kupfer für wirksame Adjuvanten, Zink und Aluminium hingegen für wirkungslos. Die meisten Versuche geschahen mit dem von HAMMET empfohlenen Germaniumdioxid (MINOT und SAMPSON, A. BODANSKY, SCHMITZ, KEIL u. a.). Die mit diesem Metall (welches übrigens dem Arsen näher verwandt ist als dem Eisen) erreichten Erfolge sind durchaus nicht überzeugend. KAST, GROLL und SCHMITZ berichten über gute Resultate mit Germanium, KEIL sah keine gute Wirkung davon; dazu ist Germanium auch ein sehr teures Metall.

2. Das Arsen.

Die therapeutische Anwendung des Arsens ist einer Jahrhunderte alten Empirie zu verdanken. Die experimentelle Pharmakologie kann uns über das Wesen der Arsenwirkung nur spärliche Aufklärungen liefern. Es konnte sogar kaum eine theoretische Erklärung der scheinbaren oder tatsächlichen Erfolge gegeben werden, so daß die Wirkung des Arsens auf die Anämie lange Zeit bezweifelt wurde. Als antianämisches Heilmittel wurde es vor etwa 50 Jahren (1877) von BYROM BRAMWELL eingeführt. In der seitdem vergangenen Zeit wurde das Arsen zu einem beliebten Medikament und wurde sozusagen ohne Auswahl bei jeder Anämieart vielfach verordnet. Erst in den letzten Jahren wurde es mit dem Fortschritte unseres Wissens teilweise vom Eisen, in der Therapie der Perniciosa aber von der Leber- und Magentherapie verdrängt.

An dieser Stelle kann nicht jedes Anwendungsgebiet des Arsens besprochen werden. Es ist bekanntlich ein wertvolles Mittel in der Behandlung der generalisierten Hyperplasien des hämopoetischen Systems, wo es wahrscheinlich durch Zerstörung des pathologischen hyperplastischen Gewebes wirkt. Dadurch wird indirekt auch die begleitende Anämie beeinflußt. Außerdem wird jedoch dem Arsen eine direkte antianämische Wirkung zugesprochen, deren Besprechung meine eigentliche Aufgabe ist. Andererseits ist das Arsen anscheinend auf den

Stoffwechsel im allgemeinen von günstiger Wirkung, die wir ebenfalls in der Behandlung der Anämiekranken verwerten wollen.

Die *Wirkung des Arsens auf das Blutbild* wird von einigen mit der Änderung der Resistenz der roten Blutkörperchen erklärt. BETTMANN beobachtete an mit Arsen vergifteten Kaninchen eine Abnahme der Erythrocytenresistenz, infolge welcher dieselben in erhöhtem Maße zugrunde gehen; als Ersatz für dieselben geraten jüngere, resistenterere Zellen aus dem Knochenmarke ins Blut. Je größer die Arsendosen waren, um so stärker wurde die infolge Erythrocytenzerstörung entstandene Anämie. LAZARUS meinte, daß auf diese Weise mit kleinen und langsam ansteigenden Gaben auf Kosten einer geringen Blutzerstörung die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes wesentlich gesteigert werden kann. Ähnlich dachten auch KUHN, ALDENHOVEN und SENATOR über die knochenmarksreizende Wirkung des Arsens. Auch LABES, SANEYOSKI und SCHUSTROFF fanden, daß größere Arsengaben hämolytisch wirken; der letztere hält aus diesem Grunde die therapeutische Anwendung des Arsens bei schweren Perniciosafällen auch in den üblichen Dosen für schädlich und unrichtig. Eine Resistenzsteigerung beobachteten GUNN, STRASSER und NEUMANN, während LÖHNER dies nicht bestätigen konnte.

BELONOGOWA untersuchte neuerdings wieder die angenommene hämolytische Wirkung des Arsens mit Hilfe des Urobilinstoffwechsels und konnte feststellen, daß die Hämolyse nur selten und unwesentlich gesteigert wird; nach ihr wirkt das Arsen direkt auf das Knochenmark, indem es die Erythropoese steigert, was durch die Reticulocytenkrise bewiesen wird; dieselbe ist also eine primäre Erscheinung und keine sekundäre Folge der Hämolyse. Daß das Arsen direkt anspornend auf die Zellbildung im Knochenmarke einwirkt, wurde bereits früher angenommen (REINHARD, AUBERTIN, TÜRK, MORAWITZ u. a.). Auch PETRÁNYI und ISAACS sahen im Tierversuche Erythrocytenzunahmen auf Arsenverabreichung. Andere nehmen wieder an, daß Arsen eher indirekt, durch Hebung des Allgemeinzustandes, durch Roborierung, also durch Einwirkung auf den Stoffwechsel günstig wirkt (WEISS und auch JAGIĆ und SPENGLER). Ich selbst glaube, daß zumindestens die ab und zu hervorragende Wirkung bei der Perniciosa, wo auf Arsen — wie im allgemeinen Teile dieser Arbeit berichtet wurde — oft eine ausgesprochene Retikulocytenkrise eintritt und sich unmittelbar darauf eine Remission anschließt, unbestreitbar einer direkten Wirkung auf die Erythropoese im Sinne einer Regeneration zuzuschreiben ist. Es können sich die Verhältnisse bei anderen Anämien anders gestalten. So sahen SANEYOSKI, STOCKMANN, GRIEG und BAUMANN bei Hunden und Kaninchen auch nach monatelanger Arsengabe selbst bei ausgebluteten Tieren keine Änderung des Blutbildes.

Die günstige *Stoffwechselwirkung des Arsens* äußert sich hauptsächlich darin, daß kleine Dosen eine Gewichtszunahme, eine gesteigerte Fettablagerung verursachen; der Organismus nützt das Nahrungseiweiß besser aus und apponiert dasselbe ausgiebiger. Es scheint, daß das Arsen durch Verminderung der oxydativen Tätigkeit der Zellen die Assimilationsprozesse auf Kosten der Dissimilation begünstigt. Bereits 1878 konnten GIESS, später BACHEM und CROCE in Kaninchenversuchen eine Gewichtszunahme feststellen. EECKHOUT beobachtete eine Volumenzunahme und ein Kompakterwerden der Knochen. Neben einer Abnahme der dissimilatorischen Prozesse sprechen besonders die

Versuche von HILDEBRANDT und NISCHIURA, LIEBESNY und VOGL; letztere stellten eine Abnahme des Grundumsatzes bei chronischer Arsendarreichung fest. ZIMMER hält eine Zunahme der Assimilationsprozesse für wahrscheinlich.

BOECK und FOKKER fanden keine Änderung im Eiweißstoffwechsel und auch die Versuche von WEISKE geben uns keine diesbezüglichen Anhaltspunkte. Nach LARDELLI sind die arsengefütterten Tiere stickstoffreicher geworden. Dafür, daß die Heilwirkung des Arsens in erster Linie in dessen auf die Zellen ausgeübten oxydationshemmenden, stoffwechselsenkenden Wirkung zu suchen sei, sprechen zahlreiche Experimente, unter anderen jene von LAQUEUR, HESS und SAXL, IZAR, RÓNA, MISLOWITZER und SEIDENBERG (Untersuchung der postmortalen Autolyse) sowie KRAMÁR und TOMCSIK. Allerdings ist die Zunahme der Eßlust und des Ernährungszustandes: die robrierende Wirkung des Arsens eine Tatsache.

Infolge dessen Unlöslichkeit ist Arsen selbst wirkungslos, die Oxydationsprodukte desselben, die arsenige Säure bzw. deren Anhydrid, das Arsenrioxyd, die Arsensäure jedoch von giftiger Wirkung. Für eine therapeutische Anwendung kommen nur diese Verbindungen in Frage, während Arsenwasserstoff, als stark hämolytisches Gift zu solchen Zwecken ungeeignet ist. Arsen ist ein typisches Protoplasmagift, ein Zellgift. Es wirkt direkt auf die Zellen und zerstört dieselben bei längerer Berührung. Worauf die Giftwirkung letzten Endes zurückzuführen ist, wissen wir nicht bestimmt. Es scheint, daß das Arsen die zellzerstörende Wirkung durch Karyorrhesis, durch die Zerstörung des Kernes ausübt (PITON).

Die *Dosierung* betreffend sind die gebräuchlichen Arsenpräparate in zwei Gruppen und zwar in die der organischen und in die der anorganischen Verbindungen einzureihen; erstere, deren wichtigster Vertreter das Natrium Kakydalicum ist, sind nach der übereinstimmenden Meinung der Autoren weniger wirksam als die anorganischen. Unter den anorganischen Präparaten ist das Arsenrioxyd in Form eines Natrium- oder Kaliumsalzes am gebräuchlichsten und vielleicht auch am wirksamsten. Nach LABES wirkt bei Arsenpräparaten nicht die Arsenverbindung, sondern das Arsen selbst. LABES, SKLJAR, STOFFEL und SCHWAB geben kolloidales Arsen. Nach den Untersuchungen von ULLMANN, MÜLLER, SCHUMACHER ist nur das dreiwertige Arsen wirksam, nicht dagegen das fünfwertige; SCHUMACHER erklärt die geringere Wirksamkeit des fünfwertigen Arsens mit dessen geringerer Lipoidlöslichkeit.

Noch nicht geklärt ist die Speicherungsform des Arsens im Organismus. Früher wurde angenommen (BROUARDEL und POUCHET), daß es in den Knochen als Calciumarsenat, in der Leber als Nuclein-Arsenverbindung deponiert wird. Nach CAILLOT, DE PONCY und LIVON tritt es im Lecithin-Molekül an die Stelle des Phosphors. HEFFTER lehnt obige Annahme ab und meint, daß das Arsen an das Organeiß gebunden wird.

Nach den allgemeinen Erfahrungen ist die parenterale Behandlung zweckentsprechender. Das per os gegebene Arsen — gleichgültig ob in Lösung oder Pillenform — verursacht oft Magen- und Darmstörungen, die diese Behandlungsform sehr nachteilig beeinflussen können. Die parenterale Verabreichung ist der peroralen jedenfalls vorzuziehen, schon aus dem Grunde, da, wie es aus den berühmten Versuchen von CLOETTA bekannt ist, bei der peroralen Gabe eine Angewöhnung entsteht.

Die Durchführung der Arsenkur, die Wahl des Präparates sind der individuellen Beurteilung des behandelnden Arztes anheimgestellt; es sind mehrere erfolgreiche Behandlungsweisen bekannt. Im folgenden möchte ich jene Methode kurz skizzieren, die früher an der JENDRASSIKSchen und heute an der HERZOGSchen Klinik üblich ist und nach einer Erfahrung von mehreren Jahrzehnten sich allgemein bewährt hat. Wir geben peroral die Sol. Arsen. Fowleri, eventuell $\bar{a}\bar{a}$ mit Aqua Amygdalarum amararum verdünnt. Von dieser 1%igen Kalium arsenicosum-Lösung werden dreimal täglich 5 Tropfen, täglich um 1—2 Tropfen ansteigend bis dreimal 15—20 Tropfen gegeben. Die maximale Dosis beträgt 0,02—0,025 g. Ebenso kann Acidum arsenicosum in Pillen zu 1 mg gegeben werden. Die einfachste Art der Injektionskur ist die Einspritzung einer 1 oder 2%igen Natrium arsenicosum-Lösung (sog. PEARSONSche Lösung). Wegen der Schmerzhaftigkeit geben wir 0,25% Novocain dazu. Die Dosierung entspricht etwa der oben beschriebenen Arsenkur: von 0,002 bis 0,025 g ansteigend, 2—3 Wochen lang diese Dosis und dann rascher abfallend aussetzen. Wir konnten uns wiederholt überzeugen, daß bei schweren Anämien diese Anwendungsweise am effektivsten ist. Die im Handel befindlichen zahlreichen übrigen in Ampullen abgefüllten Arsenlösungen, die außerdem meistens noch eine Zugabe von Strychnin, Eisen oder Phosphor enthalten, sind meistens organische Verbindungen und in ansteigenden und genügend großen Dosen sehr gut brauchbar. Nach unseren Erfahrungen sind auch die gleich hohen Tagesgaben bei schwachen, asthenischen Kranken zweifellos von einer günstigen, robrierenden Wirkung, bei schweren Anämien haben sie sich jedoch bei weitem nicht so gut bewährt, wie die obenerwähnte Pearsonkur, zwar sahen andere, besonders NAEGELI, auch von gleich hohen Tagesdosen gute Erfolge. Das Arsen ist beim Erscheinen von Magen-Darmstörungen oder anderer unangenehmer Nebenerscheinungen (Trockenheitsgefühl im Rachen, Obstipation oder Durchfall, Dermatitis, Parästhesien, Neuritis) sofort auszusetzen, nach einigen Tagen kann jedoch evtl. wieder mit kleineren Dosen ein vorsichtiger Versuch gemacht werden. Leider kann es vorkommen, daß wir wegen der Überempfindlichkeit des Kranken auf eine Arsentherapie vollständig verzichten müssen.

Die Arsentherapie wird bei der *perniziösen Anämie* oft mit Erfolg angewendet werden können und es wird häufig gelingen, eine Remission zu erreichen, doch kann mit dieser guten Wirkung nicht immer gerechnet werden. Wir sehen bei dieser Krankheit häufig Remissionen ohne einem vorherigen therapeutischen Eingriff, demgegenüber wird eine solche oft auch mit Arsen nicht zu erzielen sein. NAEGELI hält die kombinierte Anwendung verschiedener Arsenpräparate für angezeigt; er hält neben der Injektionskur die Gabe von Arsacetin ($3 \times 0,05$ g) für besonders empfehlenswert. NEISSER empfahl eine neue Methode der Arsenmedikation, den sog. „Arsenstoß“, d. h. sehr rasch ansteigend sehr hohe Dosen, und zwar täglich 20, 60, ja sogar 150 mg Arsentrioxyd zu geben, bis zum Beginn des Hämoglobinanstieges, worauf das Mittel sofort auszusetzen ist; sobald das Hämoglobin wieder zu sinken beginnt, ist wieder ein Arsenstoß durchzuführen. Die Resultate sind angeblich gut, doch ist die Gefahr der Intoxikation sehr groß. Jedenfalls ist zu erwähnen, daß KLEMPERER, HIRSCH, ENGELHARD, GOTTSCHALK, STEINBRINCK mit der NEISSERSchen Arsenkur gute Erfolge erreichten. ZUCCOLA empfiehlt ebenfalls große Dosen, demgegenüber berichten

andere (HIRSCHFELD, ADLER, SEYDERHELM, ZADEK, OESTREICH, TRAUOGOTT, BATANOFF, NARBESHUBER, BELONOGOWA, BECKER u. a.) über gute Resultate auch mit kleinen Dosen.

Beinahe ein jeder der erwähnten Autoren berichtet über mehr oder weniger arsenrefraktäre Fälle. Mehrere gaben das Arsen nicht allein, sondern mit Eisen, Leber, Salzsäure eventuell Bluttransfusion zusammen und sahen nur so gute Wirkungen.

TUSZEWSKI, PANTON, MAITLAND-JONES, RIDDOCK bezweifeln eine gute Wirkung des Arsens auf die Anämie, da sie von demselben keine erwähnenswerten Erfolge sahen. Intoxikationen, in erster Linie schwere Leberparenchymstörungen, besonders von den hohen NEISSERSCHEN Dosen, haben HIRSCH, STEINBRINCK, ULLMANN beschrieben.

Der Gebrauch des Arsens in der Behandlung sekundärer Anämien geht auf alte Zeiten zurück und ist allgemein anerkannt; über gute Resultate berichten HOESLIN, AUBERTIN, NAST und GRIESBACH, WOHLRATH, STOFFEL und SCHWAB, ZUCCOLA, HAESE, SKLJAR, WAHLBERG u. a. Die meisten dieser Autoren haben neben dem Arsen auch andere in der Anämiebehandlung übliche Mittel, in erster Linie Eisen gegeben und somit ist es schwer zu beurteilen, welchem Medikamente die erreichte Wirkung zuzuschreiben sei. Ich neige meinerseits zu der Annahme, daß im Falle hypochromer Anämien die Besserung bei diesen kombinierten Kuren dem Eisen zuzuschreiben ist, um so mehr als andere vom Arsen allein keine nennenswerte Änderung des Blutstatus beobachten konnten (SANEYOSKI, TUSZEWSKI, WHIPPLE und ROBSCHKEIT, WEISS u. a. Das Arsen wirkt auch bei der Chlorose günstig (v. NOORDEN, NAEGELI), aber bekanntlich kann die Wirkung mit jener des Eisens nicht verglichen werden.

Die *Salvarsanbehandlung der Anämien* wurde 1912 von BRAMWELL empfohlen. *Seither* haben HOBHOUSE, BOGGS, HITTMAIR, HARTMANN, BELONOGOWA in einem Teile ihrer Perniciosafälle über eine gute Wirkung berichtet, währenddem WACHTEL, MAYNARD, NAMMACK u. a. die Salvarsanbehandlung für wirkungslos halten. Bei den durch Syphilis und Malaria verursachten sekundären Anämien sahen WACHTEL und NAMMACK, bei der Bartonellenanämie MAYER, BORCHARDT und KIKUTH gute Wirkungen.

Das Hauptanwendungsgebiet des Arsens war also immer die perniziöse Anämie und zweifellos hat die Zahl der Remissionen seit dessen Einführung auffallend zugenommen; bis zur Einführung der Leberbehandlung war es jedenfalls das wirksamste Mittel in der Behandlung der BIERMERSCHEN Anämie. Heute ist es fast vollständig von der Leber verdrängt worden, obwohl einige Autoren mit der kombinierten Leber-Arsentherapie bessere Resultate zu erreichen glauben als mit der Leber allein. In schweren Fällen wird die Lebertherapie auch in der Zukunft vom Arsen unterstützt werden können (vgl. GLOOR). In den mikrocytären Anämien ist es von zweifelhafter Wirkung und kommt deshalb eher nur als Roborierungsmittel in Frage. Dasselbe gilt meiner Ansicht nach für die Chlorose. Demgegenüber ist die Wirkung bei normocytären Anämien zweifellos eine gute. Bei den makrocytären Anämien kann es heute nur noch als Adjuvans betrachtet werden. Die Erfahrungen mit der Lebertherapie sind noch nicht endgültig abgeschlossen, leberrefraktäre Fälle können auch in der Zukunft vorkommen, ebenso ist es möglich, daß im Laufe langdauernder Behandlungen die Leberwirkung abnimmt, wie dies GLOOR, NAEGELI und GLOOR

anzunehmen geneigt sind. Es ist gut möglich, daß in solchen Fällen die bereits allmählich ins Vergessen geratende Arsentherapie wieder herangezogen werden muß.

3. Die Lebertherapie.

Heute, 5 Jahre nach deren Einführung, ist die Lebertherapie in einem solchen Grade zu einer medikamentösen Therapie geworden, daß wir allmählich zu vergessen beginnen, daß es sich ursprünglich um eine diätetische Behandlung handelte. Früher spielte die *Diätbehandlung der Anämien* keine wesentliche praktische Rolle; die Diät richtete sich hauptsächlich nach dem Allgemeinzustande des Kranken und der Hauptzweck einer Diätverordnung war nicht in erster Linie eine Besserung der Anämie, sondern eine allgemeine Roborierung zu erreichen. Die verschiedenen Nahrungsmittel wurden also nicht als anti-anämische Heilmittel, sondern als Nährmittel gegeben. Die Diätvorschriften wurden somit nicht streng dem Blutbefunde, der Anämie angepaßt, wenn auch gewissen Speisen in dieser Beziehung — eigentlich nur auf Grund theoretischer Überlegungen — eine Bedeutung beigemessen wurde. In erster Linie bezieht sich dies auf die eisenhaltigen Nährmittel; chlorotischen und „einfach anämischen“ Kranken wurden gerne eisenhaltige Speisen, in erster Linie eisenreiche Gemüse verordnet; einer ähnlichen Überlegung verdankt auch die Verordnung von Blut und Blutwurst ihre ehemalige Beliebtheit. Man meinte damit eigentlich eine „natürliche“ Eisentherapie zu betreiben; daß jedoch diese theoretischen Überlegungen von den späteren Erfahrungen kaum gerechtfertigt wurden, habe ich bereits ausführlich erwähnt (s. Eisentherapie). NOORDEN hielt bei der Chlorose hauptsächlich eine reichliche Eiweißzufuhr für notwendig, als einen wesentlichen Bestandteil der die Eisentherapie am besten unterstützenden Diät. Es könnten noch manche ähnliche Beispiele von früher üblichen Diätverordnungen angeführt werden, doch will ich an dieser Stelle nur erwähnen, daß FRASER bereits im Jahre 1894 von Knochenmarksfütterungen bei perniziöser Anämie gute Resultate zu sehen glaubte, ebenso MANN, MENETRIER, AUBERTIN, BLOCH, MICHAEL (zit. nach LEITNER), neuerdings auch BORCHARDT bei Anämien des Kindesalters. GRAWITZ empfahl Perniciosakranke mit einer lacto-vegetabilen Diät mit gleichzeitigen Darmspülungen zu behandeln. MORAWITZ und KÜHL bewiesen experimentell, daß durch Fleischfütterung bei Normalen der Blutumsatz erheblich gesteigert, die Blutmauserung beschleunigt wird. GRIVA betont wiederholt, daß CASTELLANI schon vor Jahrzehnten Leber verordnet hatte. Es bleibt aber Tatsache, daß WHIPPLE und seine Mitarbeiter als erste die Grundlagen der eigentlichen diätetischen Behandlung mit sorgfältigen Experimenten zu legen trachteten. WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS und HOOPER begannen im Jahre 1920 ihre Versuche an Hunden, die durch Blutungen anämisiert wurden und untersuchten die Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel auf die Blutbildung dieser Tiere. Es muß hier bemerkt werden, daß es sich eigentlich nicht um posthämorrhagische Anämien handelte; die durch Blutungen verursachte Anämie wurde durch eine einseitige und qualitativ ungenügende Nahrung aufrecht erhalten und somit bezogen sich die Versuche zum größten Teile statt chronischen posthämorrhagischen Anämien auf eine Ernährungsanämie (vgl. auch FR. MÜLLER, VEDDER, STIEGER). Der heute bereits allgemein anerkannte Erfolg ihrer Versuche war die Erkenntnis, daß

gewisse Nahrungsmittel die Regeneration in hohem Maße beschleunigen, und zwar nach dem Wirkungsgrade geordnet in folgender Reihenfolge: Rindsleber, Rinderniere, Hühnermagen, Hühnerleber, verschiedene Früchte, Knochenmark, Gehirn usw. Auch die quergestreiften, besonders aber die glatten Muskeln waren wirksam. Als vollständig wirkungslos erwies sich die Fischleber. Unter den anorganischen Substanzen beschleunigte das Eisen bei chronischen Anämien die Blutbildung wesentlich, hingegen war es bei akuter posthämorrhagischer Anämie fast wirkungslos.

Diese Versuche, die geeignet waren, der Diättherapie der Anämien eine experimentelle Grundlage zu schaffen, erweckten auch das wissenschaftliche Interesse in verschiedener Richtung. Einerseits wurden auf den Vorschlag WHIPPLES, daß eine ähnliche Diätbehandlung auch beim Menschen zu versuchen wäre, klinische Versuche eingeleitet, andererseits aber tauchte unmittelbar die Frage auf, welcher Eigenschaft die erwähnten Nahrungsstoffe ihre Wirkung verdanken, welcher Art die darin enthaltene antianämische Substanz ist. FENLON (1921), GIBSON und HOWARD (1923) glaubten, daß die perniziöse Anämie durch einen Vitaminmangel hervorgerufen wird und stellten mit einigem Erfolg an 11 Perniciosakranken Versuche mit vitamin- und eisenreicher Nahrung an; in ihrer Vorschrift war auch Fleisch und Leber vertreten, die Dosis der Leber war aber nach den später gewonnenen Erfahrungen zu klein; sie vermieden die Gabe von Fett, dessen schlechte Wirkung auf die Blutbildung bereits STOELTZNER schon im Jahre 1921 annahm und wofür GIBSON und HOWARD, BAKER und CARREL experimentelle Beweise erbrachten. Jene Auffassung, die die Ursache der perniziösen Anämie in einem Vitaminmangel zu finden glaubte, schien in den Feststellungen von WHIPPLE und Mitarbeiter eine neue Stütze zu erhalten, und zwar besonders aus dem Grunde, daß in den Versuchen rohe und gekochte Speisen wirksamer waren als die gebratenen. So haben nun KÖSSLER, MAURER und LOUGHLIN an die Ähnlichkeit erinnert, die zwischen der ADDISON-BIERMERSCHEN Krankheit und den Avitaminosen besteht. Aus ihren Rattenversuchen schlossen sie auf eine besondere Wirksamkeit des A-Vitamins und empfahlen daher Speisen, die reichlich A-Vitamin, daneben aber auch die übrigen bekannten Vitamine enthalten und hielten die Leber und die Niere (Vitamin A—B), Lebertran (Vitamin A), Milch und Butter (Vitamin C—D) für die wesentlichsten Bestandteile einer entsprechenden Diät.

Die Experimente von WHIPPLE und Mitarbeiter gaben also den Ansporn zu einer klinischen Forschung, deren Erfolg sich in der Ermittlung einer rationell erscheinenden Diättherapie offenbarte. Das Prinzip dieser „antianämischen Diät“ war die reichliche Gabe von Vitaminen, Eisen, nebst möglich wenig Fett; daß die Leber bei der perniziösen Anämie ganz spezifisch hervorragend wirkt und daß daneben die übrigen Diätfaktoren fast unwesentlich sind, wurde jedoch erst später bekannt.

Es war kein Zufall, daß die von WHIPPLE inaugurierte Leberdiät, die sich bei Tieren bei posthämorrhagischen und Ernährungsanämien, also bei einfach-hypochromen Anämien als wirksam erwies, am Menschen nicht in ähnlichen Fällen, sondern zuerst bei der Perniciosa erprobt wurde. Die kausale und medikamentöse Behandlung der einfach-hypochromen Anämien konnte bereits früher schöne Erfolge aufweisen und so war es selbstverständlich, daß eine jede therapeutische Neuerung bei der perniziösen Anämie versucht wurde, der wir bisher

oft fast machtlos gegenüberstanden. Nach den experimentellen Erfahrungen kam es dennoch unerwartet und überraschend, als MINOT und MURPHY nach den erwähnten Versuchen mit einer diätetischen Behandlung, plötzlich über glänzende Erfolge berichteten; es gelang ihnen mit großen Lebergaben bei ADDISON-BIERMER-Anämien sozusagen ohne Ausnahme in kurzer Zeit eine Remission zu erreichen. Als die Zahl der erfolgreich behandelten Fälle in kurzer Zeit Hundert überschritt, konnte mit Bestimmtheit gesagt werden, daß eine alle bisherigen an Wirksamkeit weit übertreffende Behandlungsweise der perniziösen Anämie entdeckt wurde.

Die Diät von MINOT und MURPHY enthielt 120—250 g gekochte Kalbs- oder Rindsleber, wobei noch reichlich Vegetabilien verabfolgt wurden und möglichst wenig Fett, etwa nur 30 g in Form von Butter. Es erwies sich bald, daß die antianämische Wirkung dieser Diät an die Leber gebunden ist und deshalb konnte in der übrigen Zusammenstellung eine ziemliche Freiheit gegeben werden, es konnten auch andere Gesichtspunkte, in erster Linie auch die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden. Wichtig war es jedoch, daß die Leber gekocht, halb roh, eventuell ganz roh gegeben wird, denn durch Braten oder längeres Kochen verliert dieselbe wesentlich an Wirksamkeit. Die Furcht von der schädlichen Wirkung der Fette verminderte sich auch allmählich, obwohl SEYFARTH betont, daß er sich wiederholt von deren ungünstiger Wirkung bei perniziöser Anämie überzeugen konnte.

MINOT und Mitarbeiter legen noch heute, wo doch die Lebertherapie schon längstens zu einer medikamentösen Therapie geworden ist, großes Gewicht auf die richtige Zusammenstellung und Einhaltung des Speisezettels. Ihre Vorschriften wurden von MURPHY und BRUGSCH neuerdings wieder bekannt gegeben. Dieselben entsprachen im großen und ganzen der ursprünglichen Diät mit der Ausnahme, daß die in Form von Extrakten gegebene Leber daraus fehlt und, daß sie jetzt etwas mehr Fett gestatten. Diese Diät enthält etwa 250 g Kohlehydrate, 100—120 g Eiweiß und etwa 100 g Fett mit einem Caloriengehalt von etwa 2300—2400. Es ist eine gemischte, ziemlich vitaminreiche Nahrung.

Heute, nach 5 Jahren, wäre eine Anführung sämtlicher Arbeiten, die die Richtigkeit der Erfahrungen von MINOT und MURPHY, sowie die außerordentliche Wirksamkeit der Leber bei der perniziösen Anämie bestätigen, nicht in den Rahmen dieser Monographie einzufügen. Ich will deshalb nur einige Zahlen angeben: BUONGIORNO schätzte im vergangenen Jahre die Zahl der mit Leber behandelten veröffentlichten Fälle auf 3700 und sie überschreitet heute bereits sicher 4000. Die Tatsache, auf die ich noch zurückkommen werde, daß die Behandlung nur in einer verschwindenden Anzahl dieser Fälle erfolglos (nach BUONGIORNO in 52 Fällen), in wenigen Fällen von zweifelhaftem Erfolge, in den übrigen aber von hervorragender Wirkung war, spricht allein in gebührender Weise für den Wert der Leberbehandlung der Perniciosa.

In den ersten Jahren geschah die Behandlung sozusagen ohne Ausnahme nach den von MINOT und MURPHY niedergelegten Prinzipien und sowohl die amerikanischen wie auch die europäischen Arbeiten bezogen sich auf die Fütterung von roher und gekochter Leber (SEYFARTH, PAL, ROSENOW, SCHOTT-MÜLLER, HIRSCHFELD, BIBERFELD, BRANDENBURG, JAGIĆ und SPENGLER, SEYDERHELM, ANDERSON und SPRIGGS, EAST, ORDWAY und GORHAM, VAUGHAN, STURGIS und ISAACS, DAVIDSON, MC CRIE und GULLAND, HEATH, GRIVA, MINOT

und MURPHY, HUSTON, BRILL und zahlreiche andere). Eine beträchtliche Zahl der von VAUGHAN bis September 1929 aus der Literatur gesammelten 630 Fälle wurde vorwiegend mit frischer roher oder gekochter Leber behandelt und die Erfolge waren hervorragend. Über die erstklassige Wirkung der Leberdiät konnten also keine Zweifel mehr bestehen, deren Durchführung stieß jedoch nach den meisten Autoren oft auf sehr große Schwierigkeiten. Da die gebratene Leber wirkungslos ist, konnte sie nur roh oder gekocht verabreicht werden, was besonders in schweren Fällen wegen des Widerwillens der Kranken oft unmöglich war. Es wurde eine ganze Reihe von verschiedenen Zubereitungsarten der Leber empfohlen, trotzdem war es oft unmöglich, eine genügende Menge zu verabfolgen und die, wenn auch geringe, Anzahl der in der ersten Zeit beobachteten Versager ist zum Teil sicherlich diesem Umstande zuzuschreiben. Die schweren Fälle waren mit der diätetischen Behandlung kaum über die Schwierigkeiten des Anfangs zu bringen und der Grund manchen tödlichen Verlaufes muß in diesem Umstande gesucht werden. Die diätetische Anwendung der Leber wurde noch mehr erschwert, als die von MINOT und MURPHY angegebenen Tagesdosen sich in manchen Fällen als ungenügend erwiesen, denn es war beinahe unmöglich, schweren Perniciosakranken die notwendigen Mengen von 3—400 g täglich mit der Nahrung zuzuführen. Um diesen Schwierigkeiten abzuweichen, wurde die Leber in Form von Purées, wässerigen Emulsionen usw. in Klysmen rectal gegeben (PULFER, HITTMAIR, RETZNIKOFF, SCHILLING) mit gutem Erfolge, eventuell auch durch die Magen- oder Duodenalsonde, wie es noch MINOT und MURPHY empfohlen haben. Ein weiterer Nachteil der diätetischen Therapie war die oft, besonders auf dem Lande, schwere Anschaffung so großer Lebermengen, weshalb die Behandlung oft nur in Krankenhäusern durchführbar war. Es sei schließlich noch erwähnt, daß nach dem reichlichen Lebergenuß Gichtanfälle entstehen können (ORDWAY und GORHAM, MORAWITZ), außerdem wurde auch Albuminurie und Cylindrurie beobachtet, weshalb DAVIDSON, MC CRIE und GULLAND in solchen Fällen eine Behandlung nur mit Leberextrakten für angezeigt hielten.

Die Behandlung mit Frischleber gehört heute eigentlich beinahe der Vergangenheit an. Es war eine natürliche Entwicklung, die die Lebertherapie allmählich in eine medikamentöse Therapie veränderte. Es muß betont werden, daß die Erfolge mit Frischleber hervorragend waren und die Behandlung mit derselben führte in den Fällen, die ohne Schwierigkeit mit Frischleber zu behandeln waren, sozusagen immer zu ausgezeichneten Resultaten. Es war dennoch wünschenswert, eine Applikationsweise zu finden, die von dem Zustande des Patienten, von dessen Widerwillen usw. unabhängig und so rasch wirkend ist, daß auch in schweren Fällen noch zu rechter Zeit ein Erfolg zu erwarten wäre, denn nur auf diese Weise war eine weitere Vervollkommnung der Therapie zu erhoffen. Wenn ich also über den heutigen Stand der Lebertherapie berichten will, muß ich in erster Linie jene Bestrebungen erwähnen, die zu der Isolierung der wirksamen Substanz der Leber und damit zu einer Umwandlung der Diätbehandlung in eine medikamentöse Therapie führten.

Kurz nachdem MINOT und MURPHY die außerordentlich günstige Wirkung der Leberfütterung bei perniziöser Anämie entdeckt hatten, begannen die Versuche zur Reindarstellung der in der Leber enthaltenen antianämischen Substanz. Anfänglich waren diese Versuche auf die Herstellung von Präparaten

beschränkt, welche die für den Kranken lästige und wegen dessen Abscheu oft undurchführbare Verabreichung von Frischleber ersetzen sollten. Es gelang auch verschiedenen Fabriken derart wirksame Präparate herzustellen, daß deren Dosen von 6—8—10 g die Zufuhr der frischen Leber oft vollständig ersetzen konnten. In diesen Präparaten war die wirksame Substanz jedoch noch immer mit einer großen Menge fremder Substanzen vermischt und die Reindarstellung des wirkenden Prinzips gelang bis zu einem gewissen Grade erst nach langjähriger eifriger Forschungsarbeit. Diese Arbeit wurde vorwiegend im physiologisch-chemischen Laboratorium der Harvard-Universität von E. J. COHN verrichtet, währenddem die klinischen Mitarbeiter mit Ausprobierung der einzelnen hergestellten Fraktionen Beistand leisteten. Die Grundbedingung der Isolierung einer Substanz aus Körper- und Organsäften war von jeher die Kenntnis einer als Meßverfahren anwendbaren biologischen Reaktion und auch in diesem Falle wurde die rasche und erfolgreiche Arbeit dadurch erleichtert, daß MINOT, MURPHY, STETSON und LAWSON die Aufmerksamkeit von der langsam einsetzenden Zunahme der Erythrocyten auf den frühzeitigen Reticulocytenanstieg — Reticulocytenkrise — lenkten (s. Allgemeiner Teil). Nach COHN, MINOT, ALLES und SALTER ist, wie wir dies bereits ausführlich behandelten, die Reticulocytenzahl am Maximum der Krise verkehrt proportionell zur Erythrocytenzahl am Beginne der Behandlung und direkt proportionell zur angewandten Lebermenge. Der mathematische Zusammenhang dieser Faktoren ermöglicht die Bestimmung der Wirkung des untersuchten Präparates schon mit Untersuchungen an wenigen Kranken.

Bei ihren *Versuchen zur Reindarstellung der wirksamen Substanz* gingen COHN, MINOT, FULTON, ULRICHS, SARGENT, WEARE und MURPHY von dem rohen Leberbrei aus, welcher zur Verhinderung der Autolyse schwach alkalisiert (p_H 9,0) und dann filtriert wurde. Im Filtrerrückstande blieben das Bindegewebe, das Fett und die wasserunlöslichen Eiweißkörper zurück. Das Filtrat selbst wurde nun bis p_H 5,0 angesäuert, wodurch die dem Casein sehr ähnlichen Lebereiweißstoffe in großer Menge ausgefällt wurden. Die von dem Eiweißniederschlage abfiltrierte Lösung wurde auf 70° angewärmt, worauf weitere Eiweißfraktionen ausfielen. Das nun vollkommen eiweißfreie und im Vakuum bei 60° eingedampfte Extrakt erwies sich als sehr aktiv. Die wirksame Substanz konnte durch Alkohol gefällt werden, währenddem die blutdruckvermindernde Substanz der Leber in der alkoholischen Lösung zurückblieb. In diesem Stadium — Fraktion G — konnte das Extrakt in Gaben von 9—14 g täglich bereits eine vollständige Wirkung hervorrufen. Im wesentlichen identisch mit diesem Extrakt ist jenes Präparat, welches die Fabrik Lilly unter Nr. 343 in den Verkehr brachte und welches eine sehr breite therapeutische Anwendung erlangt hat.

Im Laufe der weiteren Arbeiten konnten sich COHN, MINOT, ALLES und SALTER davon überzeugen, daß die mit Alkohol gefällte wirksame Substanz diffusibel ist und daß dieselbe mit keinem der bekannten Vitamine identisch ist, da es durch die Löslichkeitsverhältnisse von lipoidlöslichen Vitaminen zu unterscheiden ist; durch die große Stabilität und einigen anderen Eigenschaften unterscheidet es sich von dem zersetzlichen C-Vitamin und endlich durch die Eigenschaft, daß es mit Kieselsäuregel nicht adsorbierbar ist, von dem B-Vitamin. Zwecks weiterer Reinigung wurde das Extrakt nach Lösung in Wasser und

schwacher Alkalisierung mit Baryumhydroxyd und mit Bleiacetat behandelt und dadurch wurden die kohlehydratähnlichen Substanzen extrahiert. Der Rückstand zeigte eine volle Wirkung bei täglichen Gaben von 8 g. In diesem Stadium war es vollkommen frei von Eiweiß, Lipoiden und Kohlehydraten. Durch Fällung mit Phosphorsäure und Lösung des Niederschlages in 95%igem Alkohol befreiten COHN, MEEKIN und MINOT die Substanz von Albumose, Pepton und Polypeptiden. Bei Eindampfen der alkoholischen Lösung fiel die aktive Substanz aus und war somit von den noch immer in kleinen Mengen anwesenden blutdrucksenkenden Substanzen zu befreien. In dieser Form wurde eine volle Wirkung schon mit 1,5 g Tagesdosis erreicht und das Extrakt war, wie die folgenden allgemein, auch intravenös anwendbar.

Im weiteren Verlaufe des Reinigungsverfahrens lösten COHN, MEEKIN und MINOT den Niederschlag in 90%igem Alkohol und fällten wieder mit Zugabe einer gleichen Menge Äther, so wurde der Niederschlag von dem in Lösung bleibenden Tryptophan und Tyrosin befreit. Die wirksame Substanz konnte darauf durch Fällung mit verschiedenen Gemischen von Äther, Alkohol und Wasser und darauffolgender Extraktion von einigen, die Diazoreaktion gebenden Substanzen, sowie von unbekanntem phosphorhaltigen Verbindungen befreit werden. Des weiteren wurde durch Lösung in Alkohol und Abkühlen der Lösung das Leucin, sodann nach neuerlicher Behandlung mit Wasser, Alkohol, Äther in bestimmten Mischungsverhältnissen sämtliche Substanzen mit einer Aminogruppe entfernt. Schließlich war nach Fällung mit Pikrinsäure und Regenerierung die Reinheit des Extraktes bereits eine so große, daß Tagesdosen von 25 mg oder eine einmalige Gabe von 140 mg zur Erreichung einer vollständigen Wirkung — gemessen an der hervorgerufenen Reticulocytenkrise — genügte. Aus dem chemischen Verhalten der Substanz zogen COHN, MEEKIN und MINOT den Schluß, daß die wirksame Substanz keine Aminosäure, sondern eine sekundäre und tertiäre Amine enthaltende Base ist. Es blieb nun nur noch die Krystallisierung übrig, dabei kamen jedoch WEST und HOWE — unter Anleitung von DAKIN — COHN und seinen Mitarbeitern zuvor.

WEST und HOWE gingen von dem durch die Firma Lilly erzeugten wässrigen Leberextrakte aus, welches in seiner Zusammensetzung im wesentlichen mit dem von COHN, MINOT, FULTON, ULRICH, SARGENT, WEARE und MURPHY bereitetem Extrakte vor der Fällung mit Bleiacetat übereinstimmte. Dieses Extrakt wurde mit Pikrinsäure gesättigt und dann wiederholt mit einem Gemische von Butylalkohol und Äther extrahiert. Nach Entfernung der Pikrinsäure wurde das wässrige Extrakt mit Bleihydroxyd und darauf mit Bleiacetat behandelt, sodann die in Lösung gebliebene wirksame Substanz bei saurer Reaktion mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die aus dem Niederschlage zurückgewonnene Substanz mit Baryumhydroxyd behandelnd, konnten sie die wirksame Substanz in Form eines amorphen Baryumsalzes vollständig rein gewinnen. Einige Eigenschaften der Reinsubstanz ließen auf β -Hydroxyglutaminsäure schließen und die weiteren Untersuchungen konnten diesen Schluß bestätigen. Diese Verbindung wurde im Jahre 1918 von DAKIN entdeckt, der mit scharfem Vorausblick auf die leichte Umwandlung der Hydroxyglutaminsäure in Hydroxypyrrolidincarbonsäure weisend, bereits zu jener Zeit die Vermutung ausgesprochen hatte, daß solche chemischen Veränderungen vielleicht im Aufbau des einen integrierenden Bestandteil des Hämoglobinmoleküls

dastellenden Pyrrolkernes eine Rolle spielen können. Neben der β -Hydroxyglutaminsäure konnten DAKIN, WEST und HOWE in der wirksamen Substanz auch 1- γ -Hydroxyprolin nachweisen, welche Verbindung als ein Produkt der Eiweißautolyse ebenfalls bereits seit längerer Zeit bekannt war. Die Art des Zusammenhanges der beiden Verbindungen ist noch nicht entschieden.

Betreffend der Art der wirksamen Substanz verdanken wir auch deutschen Forschern wertvolle Beobachtungen und Überlegungen. DUESBERG schloß aus der Methämoglobinbildung bei den spontanen Blutkrisen und am Beginne der Lebertherapie darauf, daß die wirksame Substanz der Leber vielleicht ein Methämoglobinbildner sei. Tatsächlich konnten DUESBERG sowie KOLL in jedem wirksamen Extrakte, in den Extrakten von COHN, MINOT, ALLES und SALTER, sowie auch in den Magen- und Milzextrakten eine in vitro methämoglobinbildende Substanz nachweisen. Die antianämische Wirkung und die methämoglobinbildenden Wirkungen gehen im großen und ganzen parallel einher. Die Reindarstellung der methämoglobinbildenden Substanz ist noch nicht gelungen. KOLL vergleicht die in aus kleinen Lebermengen gewonnenen wirksamen Extrakten (GÄNSSLEN) enthaltene geringe, noch mit Ballaststoffen verunreinigte Menge der Substanz mit dem von DAKIN, WEST und HOWE hergestellten Oxyglutaminsäure-Hydroxyprolingemisch und kommt zu dem Schluß, daß die antianämische Substanz nicht mit jener der amerikanischen Forscher identisch sein kann. Nach ihm muß die wirksame Substanz von einer viel niedrigeren Größenordnung sein, vielleicht annähernd von der Größenordnung der Vitamine, Hormone und der Enzyme. Auch STIEGER vertritt die letztere Ansicht, der mit dem mit GRABBE zusammen hergestelltem hochwirksamen, auch intravenös injizierbarem Extrakte, experimentierte. Er schätzt den Gehalt der Leber an wirksamer Substanz auf höchstens 75 mg-%.

Ein sehr wirksames, wasserlösliches, stickstoffhaltiges Präparat von einfacher Zusammensetzung konnte auch FELIX aus der Leber herstellen. 50 bis 80 mg seines Präparates sind gleich wirksam wie 1 kg Leber.

Die Lebertherapie ist heute eigentlich eine *Extrakttherapie*. Es sind zahlreiche wirksame Extrakte im Gebrauch, deren einzelne Aufzählung überflüssig ist. In Amerika besonders beliebt ist das Extrakt 343 von Lilly, welches unter der Kontrolle des Committee on Pernicious Anaemia der Harvard-Universität steht. In jedem Lande sind zahlreiche gutwirkende Extrakte im Handel, unter welchen ich nur die beliebtesten erwähnen möchte: das deutsche Hepatrat, Hepatopson liquid., Leberextrakt Degewop, Martol, Heparcton, das schwedische Hepatotal, das finnische Hepator, das ungarische Perhepar und Procythol, das dänische Exhepa usw., von welchen allgemein günstige Erfahrungen bekannt sind. Auch in England sind mehrere gute einheimische Präparate unter der Aufsicht des Medical Research Council im Verkehr (zit. nach SEYDERHELM). Die einzelnen Extrakte enthalten verschiedenen Lebermengen entsprechende Mengen der wirksamen Substanz, so daß ihre Gaben, ihre Wirksamkeit eine verschiedene ist. Ihre Dosis wird nach den äquivalenten Frischlebermengen bestimmt.

Es ist zu erwähnen, daß CASTLE und BOWIE ein Verfahren veröffentlichten, nach welchem ein wirksames Extrakt im häuslichen Betriebe angefertigt werden kann. PORTER, WILLIAMS, FORBES und IRVING berichten ebenfalls über ein

wirksames Extrakt (E 29), von dessen Wirkung sich PORTER und IRVING in zahlreichen Fällen mit Untersuchung der Reticulocytenkrise überzeugen konnten.

Alle erwähnten Präparate werden peroral gegeben und die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind im allgemeinen sehr gut und bleiben meistens nicht hinter den mit Frischleber erreichbaren zurück. Die Extrakttherapie hat entschieden große Vorteile, in erster Linie, daß die Kranken von der oft sehr lästigen Leberdiät befreit werden und die Lebersubstanz in kleinen Mengen als Medikament einnehmen konnten.

Diese peroral gegebenen Extrakte erfüllten jedoch nicht in jeder Hinsicht alle Hoffnungen und im speziellen nicht jene, die bezüglich deren exakterer Dosierung an dieselben gefügt wurden. Man hätte erwarten können, daß die Dosierung dieser Präparate, die aus bekannten Lebermengen gewonnen werden, viel leichter sein wird und deshalb viel bestimmter mit deren Wirkung gerechnet werden kann. Es hat sich aber herausgestellt, daß die Wirksamkeit der Extrakte nicht immer konstant ist; sogar das unter ständiger Kontrolle stehende Extrakt 343 von Lilly war bekannterweise eine Zeitlang weniger wirksam. Wie erwähnt, war auch die zur Erzielung einer Remission notwendige, also genügende Menge der Frischleber von Fall zu Fall individuell verschieden, so daß in einzelnen Fällen selbst 500 g Frischleber täglich gegeben werden mußte (SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, UNGLEY und SUZMANN u. a.). Noch mehr gilt dies für die Extrakte, für welche die wirksame Dosis tatsächlich von Fall zu Fall festzustellen, d. h. so lange zu steigern war, bis deren Wirkung auf die Blutregeneration offenbar wurde (Reticulocytenkrise, Verschwinden der Urobilinogen- bzw. Urobilinurie [SEYDERHELM]). HANSEN sagt mit Recht, daß die Dosis der Leber „quantum satis“ sei, d. h., daß immer die im gegebenen Falle notwendige Menge gegeben werden muß. Nach SCHILLING ist die „notwendige und bekömmliche Dosis individuell so verschieden, wie für Insulin bei Diabetes“. Selbst von den bestbekanntesten Präparaten, wie das Extrakt 343 Lilly, waren oft viel höhere, sogar 1,200 g Frischleber entsprechende oder noch größere Gaben notwendig (MURPHY und BRUGSCH, RIDDLE, STURGIS, HEATH u. a.). Unlängst hat BEEBE versucht, die täglich notwendige Extraktmenge durch Beobachtungen an 108 Perniciosakranken zu bestimmen. Er nimmt an, daß bei dem Lillyextrakt 343 etwa 40% der wirksamen Substanz bei dem Extraktionsverfahren verloren gegangen sei. In der Hälfte der Fälle war eine etwa 400 g Frischleber entsprechende Extraktmenge ausreichend, oft waren 800 g notwendig, in 8 Fällen war selbst bei diesen hohen Gaben nur mit gleichzeitiger reichlicher Eisengabe eine Remission zu erreichen, 8 weitere Fälle blieben jedoch auch nach dieser kombinierten Behandlung etwas anämisch. Ähnlich steht es auch mit den anderen Extrakten (SEYDERHELM, SCHULTEN, ZADEK, SCHILLING u. a.). Beinahe ein jeder Forscher, der an einem größeren Krankenmaterial arbeitete, stieß ab und zu auf Fälle, bei welchen die übliche Extraktmenge nicht ausreichend war und auch wir haben erfahren, daß von dem übrigens ausgezeichnet bewährten ungarischen Perhepar in einzelnen Fällen ein Mehrfaches der in anderen Fällen wirksamen Dose verabreicht werden mußte (CZONICZER). Es wurde auch öfters beobachtet, daß Perniciosafälle, bei denen das eine Präparat nicht half, mit einem anderen in Remission gebracht werden konnten (z. B. BLUM). Aus diesen Erfahrungen folgt, daß bei der Extrakttherapie die Tagesgabe noch viel mehr zu individualisieren ist, als bei

der Frischlebertherapie und wenn in der entsprechenden Zeit selbst auf größere Dosen keine Reticulocytenkrise erfolgt, soll ohne Verzug das Präparat gewechselt werden. Allerdings schätzen einzelne Autoren die Frischlebertherapie auch heute noch höher als die perorale Extraktbehandlung. SCHULTEN betont, daß bei ungenügender Wirkung der Extrakte unbedingt Frischleber zu versuchen sei. Es scheint, daß auch SCHILLING, BRUGSCH, ZADEK, MEULENGRACHT, SEYDERHELM, VARGA, NYÁRI u. a. die Frischleber über die Extrakte stellen. NAEGELI empfiehlt ebenfalls, daß die Frischleber wieder versucht werden soll, besonders in der ersten Zeit der Behandlung. Es wird oft geraten, Frischleber und Extrakt gleichzeitig zu verabreichen. SCHILLING berichtete noch vor kurzer Zeit — allerdings noch vor dem Bekanntwerden des Campolon — daß er von der alleinigen Anwendung der Extrakte ganz abgekommen sei.

Neuerdings wurden Versuche angestellt, ob nicht mit einmaligen größeren Extraktgaben die gleiche Wirkung erreicht werden könne, wie mit kleineren Tagesgaben. RIDDLE, STURGIS, sodann CONNERY und GOLDWATER gaben auf einmal eine 2000—3000 g Leber entsprechende Extraktmenge, worauf eine maximale Reticulocytenkrise erfolgte und nach dieser eine Remission, ebenso wie bei der fraktionierten Verabreichung. Diese Erfahrungen sollen also bedeuten, daß die zur Remission notwendige Lebermenge auf einmal gegeben werden kann und auch so die volle Wirkung entfaltet, was in Hinsicht auf die Vereinfachung der Therapie zweifellos auch vom praktischen Standpunkte vorteilhaft zu sein scheint. Die Fraktion G (COHN) führte intravenös gegeben zu den gleichen Resultaten (CONNERY und GOLDWATER). Auch STIEGER beobachtete bei den Versuchen mit seinem erwähnten hochwirksamen Extrakt, daß nach einmaliger größerer Gabe sich eine wesentliche, wochenlang anhaltende Nachwirkung entfaltet, weshalb eine tägliche Verabreichung überflüssig sei.

Es sei noch erwähnt, daß HANSEN, STUB und FORBECH, sowie CONNERY die Fischleber bei perniziöser Anämie für sehr gut wirkend fanden. Dies ist besonders deshalb interessant, da WHIPPLE und Mitarbeiter in ihren grundlegenden Tierversuchen von der Fischleber keinen Einfluß auf die Blutregeneration sahen. CONNERY und GOLDWATER gaben an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 300 ccm eines Fischleberextraktes, welches in Tagesdosen von 90 ccm wirksam war und es kam auch so zu einer Reticulocytenkrise und Remission.

Einen großen Fortschritt der Extrakttherapie bedeutete die Einführung der *injizierbaren Extrakte*. Die Herstellung solcher Extrakte wurde schon früher versucht. JENEY untersuchte die Blutregeneration an Tieren, denen er eiweißfreie Leber- und Milzextrakte injizierte. Nach CONNERY und GOLDWATER ist die nach der Methode von COHN hergestellte Fraktion G auch intravenös anwendbar, wobei aber, um die blutdrucksenkende Wirkung zu paralysieren, gleichzeitig Adrenalin gegeben werden muß. BECKMANN berichtete am Kongreß in Wiesbaden, daß er bereits seit 3 Jahren an einem injizierbaren Extrakte arbeite und zusammen mit WREDE ein solches auch herstellen konnte; seine Resultate wurden von LOTZE veröffentlicht. Demgegenüber war das erste Injektionspräparat, daß auch an Wirksamkeit sämtliche bis dahin bekannte Leberextrakte übertraf und eine weitgehende Verbreitung erlebte, das unter dem Namen Campolon in den Verkehr gelangte Extrakt von GÄNSSLEN. Dieses Extrakt wird aus auffallend geringen Lebermengen hergestellt: 2 ccm desselben entsprechen 5 g Frischleber und diese Tagesdosis erwies sich zur Erreichung einer

vollen Wirkung als genügend. GÄNSSLEN probierte es an 40 perniziösen und an 60 Anämien anderer Genese aus und fand, daß es bei der Perniciosa in jedem Falle hervorragend und sicher wirkt. Zur Erreichung einer vollen Remission waren 2—300 g Frischleber entsprechende Extraktmengen notwendig, also nicht mehr, als eine übliche Tagesdosis der Frischleber oder der peroral gegebenen Extrakte. Nach GÄNSSLEN ist das Extrakt, wenn nicht besser, jedenfalls ebensogut wie die Frischleber. Die bisherigen Erfahrungen konnten die Beobachtungen von GÄNSSLEN vollauf bestätigen (SCHILLING, GANTENBERG, BECK, HOLLÓS). Auch wir gaben es in mehreren Fällen mit ausgezeichnetem Erfolge. Ein dem GÄNSSLENSCHEN Extrakte ähnlich hergestelltes Präparat ist das Hepatopson liquid. pro inj. (Promonta), welches nach SCHOTTMÜLLER ebenso hochwirksam zu sein scheint. Nach einer mündlichen Mitteilung von K. ENGEL ist das von der Fabrik „Certa“ hergestellte Exhepar gleich wirksam; die Injektionsdosen betragen das Doppelte der Campolondosen, also 4 ccm täglich. Die Vorteile einer solchen Injektionstherapie sind so offensichtlich, daß deren ausführliche Besprechung sich erübrigt; außer den durch die Applikationsweise gebotenen außerordentlichen Vorteilen scheint sie, wie ich darauf noch bei der Bewertung der Erfolge der Lebertherapie zurückkommen werde, auch in ihrer Wirksamkeit derart hochwertig zu sein, daß wir damit rechnen müssen, daß sie sich eventuell zur einzigen Anwendungsweise der Lebertherapie entwickeln wird, zumindestens in jenen Fällen, wo einer Injektionstherapie keine Hindernisse im Wege stehen.

Um einen Überblick über die mit der Lebertherapie bei der Perniciosa erreichten Ergebnisse zu gewinnen, müssen vorerst einige Einzelfragen besprochen werden. Die eine Frage ist: Ist die Lebertherapie in jedem Falle wirksam oder gibt es auch leberresistente Fälle? Die zweite: Ist die Perniciosa mit der Lebertherapie tatsächlich heilbar geworden oder handelt es sich nur um Remissionen? Mit dieser hängt auch jene Frage zusammen, ob die Leber nur auf die pathologische Blutbildung der Perniciosakranken einwirkt oder auch die übrigen Symptome beeinflusst.

Die Frage der Leberresistenz ist in den letzten Jahren wiederholt diskutiert worden. MINOT und MURPHY hofften nach ihrer Entdeckung nicht nur, daß die perniziöse Anämie heilbar geworden ist, sondern nahmen auch an, daß die Leber in jedem Falle wirksam sei und keine leberresistenten Fälle vorkommen würden. Mit der Zeit berichteten aber zahlreiche Forscher über Mißerfolge (EMILE-WEIL, ROSENOW, HAYEM, NAEGELI und GLOOR, NEUBURGER, MONDON, HAINZT, CORNSICK, CZONICZER, HAMPSON, HOLMES, LIOTTA, DIVOUX, BREWER, WELLS und FRASER u. a.). VAUGHAN fand in seiner Zusammenstellung von 630 Fällen nur 6 leberresistente; in seiner viel größeren Statistik berichtet BUONGIORNO unter 3700 Fällen von 52 solchen, bei welchen die Leber unwirksam oder von nicht ausreichender Wirkung war. Es ist indes sehr schwer zu beurteilen, worin die Ursache der Wirkungslosigkeit der Lebertherapie bei den bekannten Fällen zu suchen wäre. Es scheint in der Literatur immer mehr die Ansicht um sich zu greifen, daß keine, oder zumindestens nur sehr wenige leberresistente Fälle ausnahmsweise vorkommen. Die über erfolglose Behandlungen berichtenden Publikationen werden immer spärlicher. Unlängst befaßten sich SCHILLING sowie SEYDERHELM mit dieser Frage; SCHILLING behandelt in der Veröffentlichung seiner eigenen 105 Fälle von Lebertherapie jene

Hindernisse, die in einigen Fällen einer erfolgreichen Therapie im Wege standen; auch SEYDERHELM forschte nach denselben anhanden der Daten der Weltliteratur. Neuestens nahmen auch MURPHY und BRUGSCH zu dieser Frage Stellung und unterzogen die Frage der Leberresistenz einer Kritik. Außer diesen Arbeiten liefert die Literatur noch zahlreiche Daten, aus welchen bereits ein gewisses Bild über die Ursachen eventueller Versager gewonnen werden kann.

Es hängt, wie bereits erwähnt wurde, sehr viel von dem Präparate und von der Art der Ausführung der Lebertherapie ab. Während zur Zeit der Diättherapie die bekannten technischen Schwierigkeiten — der Widerwillen der Kranken, deren schwerer Zustand, gastrointestinale Störungen, wegen welcher keine genügenden Mengen gegeben werden konnten usw. — die hauptsächlichsten Ursachen der Mißerfolge waren, kamen diese bei der Extrakttherapie kaum mehr in Frage, hingegen war hier eher die nicht hinreichende Wirkung und deshalb ungenügende Dosierung die Ursache von Versagern, was besonders von SCHILLING, MURPHY und BRUGSCH behauptet wird. SCHILLING, sowie SCHULTEN betonen, daß nur dann über eine Leberresistenz gesprochen werden darf, wenn dieselbe auch einer größeren Gabe von Frischleber gegenüber besteht. In den unlängst veröffentlichten Fällen von LABBE, BOULIN, PETRESCO und SOULIÉ war z. B. die angewandte Leber- und Extraktmenge sicherlich zu klein. Mit der Vervollkommnung der Extraktzubereitung nimmt jedoch die Zahl der auf ähnliche Gründe zurückzuführenden Mißerfolge ständig ab; GÄNSSLEN neigt zur Behauptung, daß es keine seinem Präparate gegenüber resistente Fälle gibt, was seine an bisher als solche erscheinenden Fällen erreichte Resultate auch zu beweisen scheinen. Diese Meinung wird auch von SCHILLING unterstützt. Wir dürfen also hoffen, daß wir in Zukunft mit dieser Ursache — ungenügende Wirksamkeit des Präparates — bei Versagern kaum mehr rechnen müssen.

Es wurde vielerseits geäußert, daß die Leber — worüber später noch ausführlicher berichtet wird — nur bei der kryptogenetischen Perniciosa von so hervorragender Wirkung ist und daß eine ähnliche nur bei der Bothriocephalusperniciosa und bei den makrocytären Graviditätsanämien zu beobachten sei. Eben deshalb war sicherlich in manchen Fällen auch eine unrichtige Diagnose die Ursache eines vermeintlichen Mißerfolges. MURPHY und BRUGSCH betrachten zahlreiche leberresistente Fälle der Literatur als nicht in die Gruppe der kryptogenetischen ADDISON-BIERMERSchen Krankheit gehörig. Sie fordern, daß für jeden mit Leber zu behandelnden Fall feststehen soll, daß das Blutbild makromegalocytär ist (PRICE-JONES-Kurven!), des weiteren, daß ein jeder sichere oder wahrscheinliche ätiologische Faktor auszuschließen sei; sie fordern also die kryptogenetische Entstehung. Auch SCHILLING stellt sich auf den Standpunkt, daß zur Beurteilung der Leberresistenz die Klarstellung der Diagnose von fundamentaler Bedeutung ist, ebenso MEULENGRACHT und mehrere andere. Ich möchte noch bemerken, daß nach unserer Erfahrung die Feststellung einer ovalen Makrocytose ein fast untrügliches Zeichen der sicheren Diagnose ist und ich selbst gebe derselben gerne den Vorzug vor anderen wichtigen Symptomen. Wir sehen also, daß all diese Meinungen sich auf die kryptogenetische ADDISON-BIERMERSche Krankheit beziehen; bei dieser Krankheit kommen tatsächlich leberrefraktäre Fälle nur ausnahmsweise vor, aber auch wir konnten solche noch vor kurzer Zeit — vor der Einführung des Campolon — beobachten

(vgl. CZONICZER) und auch EMILE-WEIL und ISCH-WALL bejahen neuerdings wieder entschieden das Vorkommen solcher Fälle. Diese Meinung kann jedoch nicht als endgültig betrachtet werden, da zuerst die an einem größeren Materiale der Injektionstherapie gesammelten Erfahrungen abgewartet werden müssen.

Jene Fälle, die in den ersten Tagen der Behandlung letal endeten, können nicht zur Klärung dieser Frage beigezogen werden; bei diesen kam die Lebertherapie einfach zu spät und die Krankheit war zu schwer, um die „Inkubationszeit“ der Leberwirkung abwarten zu können. Alle an größerem Materiale arbeitenden Forscher verfügen über ähnliche Fälle; es ist dies eine allgemein bekannte Erfahrung, mit welcher ich mich nicht weiter befassen muß. In solchen Fällen kann die Transfusion oft helfen, worauf ich noch an anderer Stelle zurückkommen werde. Leider ist aber dann oft auch die Bluttransfusion wirkungslos (s. auch die 3 Fälle von SCHULTEN); auch wir hatten Fälle beobachtet, in denen es auch mit Transfusionen nicht möglich war, den Eintritt der Leberwirkung abzuwarten. Es ist jedoch zu erwarten, daß mit der Anwendung der injizierbaren Extrakte, die gerade in solchen schweren Fällen am wertvollsten sind, die Zahl dieser Fälle auf ein Minimum verringert werden kann.

Die Mortalität der Perniciosa hat bekanntlich seit der Einführung der Lebertherapie außerordentlich abgenommen. FAHR schreibt 1928, daß die Perniciosafälle sozusagen vollständig von den Sektionstischen verschwunden sind und MC KINLEY schätzt die Verminderung der Zahl der Todesfälle im Jahre 1928 auf etwa 1000. Die Erfahrungen der Pathologen sind in der kritischen Bewertung der Erfolge der Lebertherapie und der leberresistenten Fälle besonders wertvoll. Sehr lehrreich ist die unlängst veröffentlichte Statistik von FAHR über die Jahre 1929 und 1930. Er stellt fest, daß in diesen Jahren die Zahl der zur Autopsie gelangten Perniciosafälle wieder zugenommen hat. Unter den tödlich endenden Fällen waren einige, die in obenerwähnter Weise in den ersten Tagen der Lebertherapie starben, in den meisten Fällen aber waren interkurrente Krankheiten (Pyelitis, Pneumonie usw.) oder eine trotz der Leberbehandlung fortschreitende Medullose die Todesursache; die günstige Wirkung der Therapie auf die Erythrocytenbildung war jedoch auch in diesen Fällen pathologisch-anatomisch feststellbar. Diese Feststellungen stimmen vollständig mit den Angaben von SCHILLING und SEYDERHELM überein, die in einer kritischen Arbeit über diese Frage nachweisen, daß einen sehr häufigen Grund der Mißerfolge die interkurrenten Erkrankungen (Sepsis, Pyelitis, Pneumonie) darstellen, die zum Tode führen, obwohl die Leberwirkung auf die Blutbildung sich vollständig entfaltet hatte. Eine sehr häufige Todesursache ist des weiteren die verhängnisvolle Progression der zu dem Symptomenkomplex der Perniciosa gehörenden Erscheinungen seitens des Nervensystems, die mit der Lebertherapie gar nicht oder kaum zu beeinflussen sind, wie dies noch ausführlicher behandelt werden soll. Bereits im allgemeinen Teile dieser Arbeit wurde erwähnt, daß oft interkurrente, meist septische Erkrankungen selbst die Entfaltung einer hämatologischen Leberwirkung beeinträchtigen, was schon von den ersten Forschern (MINOT, MURPHY und STETSON) festgestellt wurde. Einen mit schwerer Puerperalsepsis komplizierten Fall von Graviditätsperniciosa, in welchem auch das Campolon wirkungslos war, konnten auch wir beobachten. Der Fall wird veröffentlicht (BATISWEILER).

Um feststellen zu können, ob die Perniciosa von der Leber geheilt wird, oder ob die Erfolge, wie hervorragend dieselben auch sein mögen, nur Remissionen sind, müssen wir über das weitere Schicksal der mit Leber behandelten Perniciosakranken unterrichtet sein. Erfahrungsgemäß erfolgt nach dem Aussetzen der Leber innerhalb kürzerer oder längerer Zeit ein Relaps, mit einer erneuten systematischen Leberbehandlung kann jedoch wieder eine Remission erreicht werden. Somit scheint, wie SEYDERHELM zutreffend sagt: „mit der Einführung der Leberdiät gewissermaßen eine Dauertherapie der perniziösen Anämie geschaffen zu sein“ ähnlich zur Thyreoideatherapie des Myxödems oder zur Insulintherapie des Diabetes. Daß von einer Heilung nicht gesprochen werden kann, ist durch die konsequent eintretenden Relapse bewiesen und auch NÄGELI behauptet mit Entschiedenheit: „Die Leber heilt die Perniciosa nicht, denn mit Aussetzen der Therapie kehrt nach einiger Zeit der abnorme Blutbefund zurück.“ NÄGELI und GLOOR befürchten, daß die Leber mit der Zeit ihren Effekt verliert und wenn das so ist, wäre dadurch der Lebertherapie gewissermaßen eine Grenze gezogen. In der neueren Literatur kann ich jedoch keine ähnlichen Meinungen mehr auffinden; SCHOTTMÜLLER betont neuerdings wieder, daß die Kranken mit Leber jedesmal wieder in eine Remission zu bringen sind und daß dieses Mittel seine Wirksamkeit nicht verliert. Jedenfalls ist die Beobachtungszeit zur Entscheidung solcher Fragen noch zu kurz.

Die Perniciosa ist jedoch nicht nur eine Blutkrankheit, deshalb ist es außerordentlich wichtig zu wissen, wie die Leber die übrigen Symptome derselben beeinflusst.

Die Glossitis ist ein ziemlich hartnäckiges Symptom, welches jedoch nach der Ansicht von zahlreichen Autoren gebessert werden kann. MINOT und MURPHY, MINOT, COHN, MURPHY und LAWSON, BARTHA und JAKAB, KEINIG, SEYDERHELM teilen mit, daß das Zungenbrennen während der Behandlung verschwand oder wenigstens beträchtlich nachließ. MC PEAK und NEIGHBORS sowie HEATH sahen in ihren Fällen sogar eine Regeneration der Zungenpapillen. ISAACS, STURGIS und SMITH betonen, daß die Glossitis, wenn sie auch gebessert werden kann, in der Remission oft weiter besteht. Nach unserer Erfahrung ist die Glossitis sehr hartnäckig; eine Regeneration der Papillen konnten wir in keinem Falle beobachten und das Zungenbrennen nahm nur selten ab (CZONICZER). SEYFARTH gibt an, daß seine Kranken nicht mehr über Zungenbrennen klagten und daß die schmerzhafte Röte der Zungenfläche und die umschriebene entzündliche papilläre Schwellung der Zungenspitze abheilte.

Am meisten resistent der Leber gegenüber scheint *die Achylie* zu sein. Meines Wissens nach haben nur MC PEAK und NEIGHBORS, SEYDERHELM und OPITZ, HEERES, sowie HURST und jüngstens CONNERY je einen Fall veröffentlicht, in welchem die freie Salzsäure nach Leberbehandlung zurückkehrte. Demgegenüber betonen beinahe sämtliche Autoren, daß die Achlorhydrie auch während der Lebertherapie hartnäckig weiter bestand (HENSEN, HEATH, MINOT und MURPHY, BARTHA und JAKAB, FRANK, MASON, ZUCCOLA, HUSTON, CZONICZER, WILKINSON und BROCKBANK, GRIVA, NÄGELI u. a.). HECHT-JOHANSEN und BRAUCH fanden auch gleichzeitige Histamingaben für wirkungslos.

Eine wichtige Frage ist auch, ob die Leber ein weiteres Kardinalsymptom der Perniciosa, die neurologischen Begleiterscheinungen, speziell *die funikuläre*

Medullose zu heilen vermag. Bekanntlich werden bei der perniziösen Anämie sehr häufig Erscheinungen seitens des Nervensystems beobachtet. SMITHBURN und ZERFAS stellten an 115 Kranken die subjektiven und objektiven Symptome seitens des Nervensystems statistisch zusammen und geben die Häufigkeit der bei der Perniciosa vorkommenden verschiedenen Symptome zahlenmäßig an. Über die Beeinflußbarkeit derselben durch die Lebertherapie stehen uns zahlreiche Angaben der Literatur zur Verfügung. Wenn auch ein Teil derselben über Besserungen berichtet, behaupten dennoch sehr zahlreiche Autoren, daß die neurologischen Symptome, wenigstens die schwereren, nicht beeinflußbar sind und nicht nur, daß sie nicht gebessert werden, sondern sogar während der Therapie entstehen und zunehmen können. Über ungünstige Beobachtungen berichten LINDBOM, TILGREN, JAKOBÆUS, MILLS, STARR, BATTON und COLLIER, STREUSSLER. Auch SCHULTEN und SEYDERHELM sahen keine wesentliche Besserung. In 4 Fällen von KRAUSE verschlechterte sich bei gleichzeitiger Besserung des Blutstatus die *Medullose* und wurde in 2 Fällen zur Todesursache. KRAUSE sowie HOLST betonen, daß seit der Einführung der Lebertherapie häufiger schwere neurologische Komplikationen beobachtet werden, was aber SCHILLING nicht zugeben will. Im Falle von BAATZ entstanden dieselben während der Behandlung in einer Zeit, wo der Blutstatus bereits wesentlich gebessert war, ebenso in den Fällen von COHEN und LOMBARDI. In den Fällen von CZONICZER wurde die *Medullose* nicht wesentlich besser, in einem Falle trat sogar während der Behandlung eine Verschlechterung ein. In einem anderen unserer Fälle verschlechterte sich die *Medullose* trotz Campolonbehandlung wesentlich. WILKINSON und BROCKBANK, NAEGELI und GLOOR, GRIVA u. a. sahen ebenfalls keine wesentliche Besserung.

Hier möchte ich wieder an die erwähnte pathologische Statistik von FAHR erinnern, nämlich, daß ein Teil seiner Fälle infolge der weiter fortschreitenden spinalen Veränderungen gestorben ist, obwohl eine günstige Beeinflussung der hämopoetischen Organe nachweisbar war.

Diese Feststellungen gelten eigentlich für die schwersten neurologischen Veränderungen, in erster Linie für die schwere funikuläre *Medullose*. Nur sehr wenige Autoren konnten eine mehr oder weniger ausgesprochene Besserung der *Medullose* beobachten. Nach MINOT und MURPHY kann diese stationär, oft sogar etwas gebessert werden. UNGLEY und SUZMANN verarbeiteten 61 Fälle und ihre Zusammenstellung enthält wertvolle Angaben. Jedenfalls ist es als ein Erfolg zu betrachten, daß, während die unbehandelten Fälle innerhalb 2 Jahren starben, die behandelten mit Ausnahme von 5, am Leben blieben. Nach ihnen erfordert die Beeinflussung der *Medullose* viel größerer Leberdosen, als zur Heilung der Anämie ausreichend sind. Sie glauben die Ursache der Effektivlosigkeit in vielen Fällen in den zu kleinen Leberdosen zu finden. Sie beobachteten in mehreren Fällen eine Abnahme oder Verschwinden der Ataxie, eine Besserung der Miktionsstörungen, die fehlenden Sehnenreflexe kehrten jedoch meistens nicht zurück. Die Besserung trat in ihren Fällen erst spät ein, in den ersten Monaten war kaum eine Änderung feststellbar und nur die bei bereits ausgezeichnetem Blutstatus weitergeführte Lebertherapie konnte eine solche hervorrufen. SMITHBURN und ZERFAS fanden bei ihren 115 Fällen, daß die Veränderungen des Rückenmarkes schwer zu beeinflussen sind und oft trotz maximaler Dosen progredierten, eine gewisse Besserung konnten jedoch

auch sie öfters beobachten. Die Leber enthält nach ihrer Ansicht keine anti-neurotoxische Substanz und es sei möglich, daß die Besserung der psychischen und neurologischen Veränderungen zum Teil oder gänzlich durch die Besserung des Allgemeinzustandes und der Anämie bedingt sind.

Ähnliche Besserungen der neurologischen Symptome wurden auch von anderen beobachtet. LOTTIG sah in jedem seiner 15 Fälle eine gewisse Besserung, nicht so sehr im objektiven Befunde, sondern eher in den praktischen Leistungen. STURGIS, ISAACS und SMITH sowie VAUGHAN sahen meistens keine besonders günstigen Einwirkungen und auch diese zeigten sich erst sehr spät, bei bereits normalem Blutbilde. Im Falle von BUBERT verschwand das ROMBERGSche Symptom und die Ataxie. DAVIDSON, MC CRIE und GULLAND finden, daß die Ataxie vom tabischen Typus viel leichter beeinflußbar ist als die spastische, wenn auch UNGLEY und SUZMANN in einem Falle auch das Verschwinden des Babinski-Phänomen beobachteten. Viele erwähnen ein Verschwinden der Parästhesien (MC PEAK und NEIGHBORS, GREINACHER, LOTTIG, ORDWAY und GORHAM, INTROZZI und viele andere). Geringgradige Besserungen der Symptome seitens des Nervensystems erwähnen noch u. a. MASON, SOLMS und KANISCH, JAQUET (Rückkehr der Sehnenreflexe und des Gehvermögens), HENNING (nur unwesentliche Besserung), PAL, HENSEN und FETTER, ZADEK, SCHILLING (Ataxie und Parästhesien). MELLAND, der in 3 Fällen eine gewisse Besserung sah, meint, daß es übertrieben wäre zu behaupten, daß die neurologischen Erscheinungen gar nicht beeinflußbar wären. SCHILLING befaßt sich neuestens wieder mit dieser Frage und stellt sich jener Meinung entgegen, nach welcher die Medullose seit der Einführung der Lebertherapie häufiger vorkommen sollte. Er sah oft Besserungen schon von der Frischleber; die Reparation grober anatomischer Veränderungen sei jedoch selbstverständlich nicht mehr möglich. Er hält auch die anfänglichen Verschlechterungen für eine „Heilreaktion“.

Im Rahmen dieser Arbeit kann ich unmöglich sämtliche, diese Frage betreffenden Angaben anführen; schon aus den erwähnten ist jedoch ersichtlich, daß die Erfolge sehr bescheiden sind. NÄGELI vertritt der Medullose gegenüber einen ganz pessimistischen Standpunkt: „Die Leber beeinflusst die spinalen Erscheinungen der Perniciosa nicht“. Auch ich glaube, daß die schweren Rückenmarkerscheinungen sich tatsächlich gar nicht, oder nur kaum beeinflussen lassen. Demgegenüber sah GÄNSSLEN bei der Campolonbehandlung eine rasche Besserung auch der Medullose und hofft, daß mit dieser Behandlungsweise in der Zukunft viel bessere Resultate erreichbar sein werden. Der gleichen Meinung ist auch SCHILLING, der bisher annahm, daß die Extrakttherapie die neurologischen Symptome nicht bessert und daß zu diesem Zwecke Frischleber gegeben werden muß; Campolon vermag auch allein, ohne Leberverabreichung, die Medullose zu heilen. Ebenso gute Wirkungen des Campolon konnte auch HOLLÓS verzeichnen. GANTENBERG sah demgegenüber in einem Falle von funikulärer Medullose gar keinen Effekt und, wie erwähnt, können auch wir einen Mißerfolg hinzufügen. Viele betonen, daß eine Besserung der spinalen Symptome nur dann mit mehr oder weniger Sicherheit erwartet werden kann, wenn die Lebertherapie frühzeitig und mit großen Dosen durchgeführt wird; es sollte auch als Regel gelten, im Falle neurologischer Komplikationen gleich zu Beginn viel größere Leber- und Extrakt Dosen zu geben und die Behandlung auch nach dem Erreichen einer vollen Remission energisch weiterzuführen.

Mögen die Erfolge bei der Medullose noch so gering sein, können gewisse neurologische Erscheinungen, wie z. B. die Ataxie, die Parästhesien zweifellos günstig beeinflußt werden, wenn auch nicht ausgeschlossen ist, daß das Verschwinden derselben — wie erwähnt — mit der Besserung des Allgemeinzustandes im Zusammenhange steht.

Diese ungünstigen oder zumindestens sehr bescheidenen Erfolge in der Beeinflussung der Glossitis, der Achlorhydrie und der neurologischen Veränderungen scheinen ebenfalls zu beweisen, daß die Leber die Perniciosa nicht heilt, sondern tatsächlich nur auf die pathologische Blutbildung einwirkt. Wir können also höchstens von einer hämatologischen Genesung sprechen; leider ist auch diese keine Genesung im engeren Sinne des Wortes, sondern nur eine vorübergehende, da — wie bereits erwähnt wurde — die Anämie nach dem Aussetzen der Leberbehandlung zurückkehrt.

Das bisher über die Lebertherapie Gesagte bezog sich auf die kryptogenetische ADDISON-BIERMERSche Krankheit, die Lebertherapie erwies sich jedoch in der Bothriocephalus- und Graviditätsperniciosa ebenso wirksam. Betreffend der Behandlung der *Graviditätsanämien* stehen uns heute bereits zahlreiche Erfahrungen zur Verfügung. Es scheint, daß wir bei den die Gravidität begleitenden Anämien nur bei jenen mit einer guten Leberwirkung rechnen können, deren Blutbild makrocytär-perniciosaartig ist, obwohl MINOT 2 Fälle erwähnt, deren Blutbild nicht typisch, der Färbeindex nahezu 1 war und dennoch eine gute Wirkung erreicht werden konnte. Soweit ich aus der Literatur ersehen kann, betreffen die übrigen Fälle von erfolgreicher Lebertherapie Graviditätsperniciosafälle mit typischem Blutbilde. Eine ausgesprochene, sogar oft hervorragende Leberwirkung beobachteten EVANS, DECHAMPS und FROYEZ, DEVRAIGNE und LAENNEC, BRAULT, CLANE, LARRABEE, PETERSON, FIELD und MORGAN, MURDOCK, AUDEBERT und FABRE, BATAISWEILER u. a. VAIDYA sowie WILLS berichten über gute Erfolge in Indien, wo erfahrungsgemäß viel mehr Graviditätsanämien vorkommen als in Europa (BALFOUR).

Die Erfolge der Lebertherapie bei der *Bothriocephalusanämie* sind gut und interessant. Einzelne Fälle wurden von SEYDERHELM, SCHOTTMÜLLER, RICHTER, MAURER und EYL, ISAACS, STURGIS und SMITH, SCOTT, WARTHIN, LIND, KERR und FALCONER, BARRON veröffentlicht und aus Finnland berichten BECKER und SALZMANN über schöne Erfolge an einem großen Materiale. BECKER behandelte 18 Fälle mit Leber- und Magenpräparaten ohne vorheriger Wurmbabtreibung: die Wirkung war die gleiche wie bei der BIERMERSchen Anämie, es entstand eine Reticulocytenkrise, nach welcher die Anämie rasch und vollständig verschwand. Das gleiche zeigten die Beobachtungen von SALZMANN. Die von ihm veröffentlichten Kurven demonstrieren schön, daß die Einwirkung auf das Blutbild (Reticulocytenkrise, Erythrocyten- und Hämoglobinzunahme, Abnahme der gesteigerten Hämolyse) sich ebenso entwickelt wie bei der BIERMERSchen Anämie.

Die Lebertherapie hat sich also bei diesen beiden Krankheiten fast ebenso gut bewährt wie bei der kryptogenetischen ADDISON-BIERMERSchen Krankheit. Auf die Frage, in welchem Maße diese Tatsache für jene Auffassung spricht, nach welcher diese Krankheiten mit der BIERMERSchen Anämie identisch sind, kann ich im Rahmen dieser Arbeit, die nur den praktischen therapeutischen Fragen gewidmet ist, nicht weiter eingehen.

Außer der Perniciosa wurde die Lebertherapie noch bei *vielen anderen Anämiearten* versucht, ich muß jedoch schon im voraus betonen, daß eine ähnliche hervorragende Wirkung wie bei der ersteren, bei keiner anderen Anämieart erreicht werden konnte. Eben deshalb hält ein beträchtlicher Teil der Forscher die Leberwirkung auf die Perniciosa für eine spezifische Wirkung und mißt den von einzelnen Autoren bei den sog. „sekundären“ Anämien erreichten Erfolgen keine besondere Bedeutung bei. MEULENGRACHT nimmt ganz entschieden neben der Spezifität der Lebertherapie Stellung: „I have never seen any effect whatever from liver therapy in any other form of anaemia than in the real pernicious anaemia. To me the liver treatment is a perfectly specific therapy, it is an either — or; there is no gradual transitions, neither in the reticulocyte reaction nor in the cure.“ Der gleichen Meinung ist HOLBÖLL: Anämien, in welchen die Leber nicht hilft, sind keine perniziösen Anämien. Wenn auch andere Autoren dies nicht so entschieden behaupten, halten dennoch die meisten die Leberwirkung in jedem Falle von nicht der Perniciosagruppe angehörenden Anämien für zweifelhaft (MINOT, POWERS und MURPHY, GRIVA, PONTICACCIA, ZADEK, SEYDERHELM, STURGIS, ISAACS und SMITH, BRILL, INTROZZI, ETINGER und ARTINOV u. a.). Es ist jedoch tatsächlich schwer, eine endgültige Meinung zu formulieren, da die Literatur zahlreiche Angaben liefert, nach welchen die Lebertherapie auch bei nicht perniziösen Anämien mehr oder weniger wirksam sein kann.

Die günstigsten Erfahrungen wurden bei der *Sprue* gewonnen; es ist bekannt, daß diese Krankheit — besonders was das Blutbild betrifft — der Perniciosa oft sehr ähnlich sein kann. Zahlreiche Literaturangaben scheinen zu beweisen, daß die Leber auch bei dieser Krankheit die Anämie sehr günstig beeinflußt (BLOOMFIELD und WYCKOFF, MINOT und MURPHY, ASHFORD und WILLIAMS, ELDERS, VAIDYA, PANTON und VALLENTIN, MANSON-BAHR und WILLOUGHBY, FAIRLEY, RICHARDSON und KLUMPP u. a.). PORTER und RUCKER sahen auch in 2 Fällen von einheimischer *Sprue* hervorragende Erfolge. Die Wirkung scheint indes nicht konsequent in jedem Falle einzutreten. Auch NÄEGELI scheint die erwähnten Resultate nicht hoch einzuschätzen, schreibt er doch in der neuesten Auflage seines Lehrbuches: „Leber wirkt nicht (SCHERER 1929) oder unsicher (viele Autoren!).“ Es ist zu bemerken, daß in dieser Krankheit oft gar keine Anämie vorkommt und wenn die Kranken anämisch werden, die Anämie in einem Teile der Fälle nicht makrocytär ist, jedoch scheinbar in schwereren Stadien der Krankheit einen makrocytären Charakter annehmen kann. Es scheint also auch hier zu gelten, was ich mir bei der Graviditätsanämie zu bemerken erlaubte, daß die Leber nur im Falle eines makrocytären Typus der Anämie gut wirkt, obwohl THAYSEN weder bei der hypochromen, noch bei der makrocytären *Sprue*anämie eine nennenswerte Wirkung fand. Auch in dieser Hinsicht sind noch weitere Erfahrungen abzuwarten.

Bei den verschiedensten Fällen der „sekundären“ Anämien wurden zahlreiche therapeutische Versuche angestellt. Bei den posthämorrhagischen Anämien versuchten viele schon aus dem Grunde Leber zu geben, da WHIPPLE und Mitarbeiter die antianämische Wirkung der Leber eben an dieser Anämieart experimentierend entdeckt hatten. MURDOCK, DYKE, MIDDLETON, WELL, POLLET, FLANDRIN und LEVY, VAUGHAN, SEYFARTH, LABBE, WAHLBERG und PAL sahen ziemlich gute, MURDOCK sogar hervorragende Erfolge, die übrigen

Autoren betonen jedoch beinahe ausnahmslos, daß die Wirkung an Intensität weit hinter der Leberwirkung bei der Perniciosa zurückbleibt: die Reticulocytenkrise ist flacher, die Erythrocyten- und Hämoglobinzunahme viel verzögerter. JUNGMANN u. a. sprechen hingegen der Leber jede Wirkung auf solche Anämien ab. Ebenso ist es bei den anderen „sekundären“ Anämien, wo VAUGHAN, TUSCHERER (Ernährungsanämie), MACKAY (Kinderanämie), SORGE, GASPARINI (Cirrhose), HOLSTI (Banti), MAURER, RICHTER und KOESSLER (Lues, vielleicht perniziöse Anämie mit gleichzeitiger Lues ?), FRIESINGER und CASTERAN (Anämie mit Splenomegalie), SEYFARTH (Blei), BECKER (Darmstrikturanämie) doch von gewissen Erfolgen berichten können. HAMPSON und WARNER stellten fest, daß unter den Anämien des Kindesalters die Leber nur in den hämolytischen Anämien wirksam ist, während VASILE in verschiedenen Kinderanämien Erfolge verzeichnet; bei 4 Fällen von JAKSCHScher Anämie erwies sich hingegen die Leber als wirkungslos. LIGUM meint, daß die Leber bei Säuglings- und Kinderanämien nicht so gut als Eisen wirke, die Wirkung wird durch den A-, B-, C-Vitamingehalt der leberreichen Kost entfaltet. Außerdem wurde noch Leber mit mehr oder weniger Erfolg bei verschiedenen anderen „sekundären“ Anämien von verschiedenen Forschern gegeben, unter welchen SCHILLING, ALIQUO und HOLBÖLL erwähnt seien (letzterer sah auch bei der essentiellen Thrombopenie eine gute Wirkung, wogegen WITTS das Gegenteil beobachtete). GÄNSSLEN und GANTENBERG fanden das Campolon in verschiedenen Fällen von „sekundärer“ Anämie für wirksam. Im Gegensatz zu den obenerwähnten, fanden viele Autoren die Leber in den „sekundären“ Anämien für wirkungslos oder kaum wirksam. GRAM verzeichnete eine geringe Wirkung und meint, daß in Fällen, wo Eisen ineffektiv ist, ein Versuch mit Leber anzustellen sei. POWERS und MURPHY halten in Fällen von Chlorose und posthämorrhagischer Anämie nicht die Leber, sondern nur das Eisen für angezeigt. Bei der Bewertung der Literaturangaben wird eine Stellungnahme oft auch dadurch erschwert, daß gleichzeitig auch Eisen und Arsen gegeben wurde (z. B. DYKE, KEEFER und YANG) und in solchen Fällen ist die Wirkung größtenteils vielleicht gerade dem Eisen zuzuschreiben. MACKAY meinte, daß die Leber eben wegen ihres Eisen- und Vitamingehaltes wirke.

Es ist nicht möglich, sämtliche einschlägige Literaturangaben anzuführen, aus den erwähnten ist jedoch schon ersichtlich, daß die Meinungen stark auseinandergehen. Bei genauer Durchsicht des Materiales läßt sich folgendes feststellen:

1. Bei der gleichen Anämieart gelangten verschiedene Autoren zu verschiedenen Resultaten und nicht selten fand auch ein und derselbe Forscher bei Anämien ähnlichen Ursprunges verschiedene Wirkungen.
2. Es wurde immer nur in einem Teile der Fälle von „sekundären“ Anämien ein Erfolg erreicht, in einem anderen Teile — und zwar in der Mehrzahl der Fälle — war die Behandlung erfolglos.
3. Auch bei erfolgreicher Anwendung bleibt die Intensität der Leberwirkung weit hinter jener zurück, die bei der Perniciosa konsequent beobachtet werden konnte.
4. Zahlreiche Forscher fanden endlich die Leber ohne jeglichen Einfluß auf die Anämie.

Nach diesen Feststellungen scheint die Annahme gerechtfertigt zu sein, daß es sich hier um eine prinzipiell von der auf die Perniciosa ausgeübte zu unterscheidende Wirkung handeln muß. Bereits MIDDLETON nahm aus ähnlichen Gründen an, daß bei den sekundären Anämien nicht die gleiche Substanz

wirksam ist, die bei der Perniciosa die hervorragenden Erfolge hervorbringt, was um so mehr möglich wäre, als zahlreiche Forscher nur von der Frischleber einen Einfluß sahen und keinen, oder nur einen unwesentlichen von den Extrakten (MIDDLETON, MACKAY u. a., neuestens FÜRTH und SINGER sowie auch LESCHKE). Nach SCHILLING scheint die Leberdiät alle wichtigen Baustoffe für die roten Blutkörperchen zu geben und deshalb ist sie auch bei den sekundären Anämien gut wirksam. Ich glaube nicht, daß dies von dem bei der Perniciosa hochwirksamen Prinzip der Extrakte behauptet werden kann. In der Tat erwiesen sich die wirksamsten Extrakte in experimentellen Anämien als wirkungslos; es gelang WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS und WALDEN erst unlängst ein auch bei Hunden wirksames Leberextrakt herzustellen. Auch wir halten es — aus der Tatsache ausgehend, daß bei „sekundären“ Anämien die Leberdiät doch wirksamer zu sein scheint als die zweifelhaft wirkende Extrakttherapie — für plausibel, daß, wenn bei den sekundären Anämien überhaupt ein Einfluß nachweisbar ist, dieser prinzipiell von der Perniciosawirkung der Leber verschieden sein muß. Für diese Auffassung scheint auch der Umstand zu sprechen, daß bei der Beurteilung der Leberresistenz von den meisten Autoren das Hauptgewicht auf die Richtigkeit der Diagnose gelegt wird (vgl. MURPHY und BRUGSCH, MEULENGRACHT u. a.). Auch die Benützung der Leberwirkung zu einer „Ex juvantibus“-Diagnose der Perniciosa konnte auch nur auf Grund der Annahme einer strengen Spezifität der Lebertherapie zu einer beinahe allgemeinen Gewohnheit werden. Auch ich erkannte die Leberwirkung bei den verschiedenen sekundären Anämien als derart unsicher und zweifelhaft, daß ich mich jenen anschließen muß, die mit der Lebertherapie nur dann einen Versuch empfehlen wollen, wenn eine andere Behandlungsweise, oder ein anderes Arzneimittel — in erster Linie das Eisen — von ungenügender Wirkung sind. Am häufigsten kann ein solcher Versuch bei den normo- und makrocytären Anämien vorkommen, bei welchen die Lebertherapie, eventuell mit Arsen zusammen, meiner Ansicht nach eines Versuches am meisten wert zu sein scheint. Bei den mikrocytären Anämien kommt die erste Stelle dem Eisen zu und die Leber kommt in diesen Fällen entschieden kaum in Betracht.

Die Frage des *Wirkungsmechanismus* der Leber kann ich nicht ausführlich behandeln, da dazu die ganze Frage der Pathogenese der Perniciosa aufgerollt werden müßte. Da dies den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde, werde ich die zu der Erklärung der Leberwirkung aufgestellten Theorien und Hypothesen nur kurz erwähnen. Es sei im voraus bemerkt, daß die Frage noch durchaus nicht geklärt ist; es fehlt nicht an verschiedenen Hypothesen, das Wesen der Leberwirkung ist jedoch noch ebenso ungeklärt wie die Pathogenese der Perniciosa.

Im allgemeinen versucht jeder Forscher die Erklärungsweise der Leberwirkung mit seiner Auffassung über die Pathogenese in Einklang zu bringen und die Erfahrungen mit der Lebertherapie zu der Unterstützung seiner eigenen Pathogenesetheorie zu benützen.

Nach jener Auffassung, die in der Perniciosa eine Mangelkrankheit erblickt, ist die Lebertherapie nichts anderes als ein Ersatz für fehlende Stoffe. Über die Art und über die Angriffspunkte dieser Substanz gehen die Meinungen stark auseinander.

Nach der einen Theorie soll die BIERMERSche Krankheit eine Avitaminose sein und demgemäß wäre die wirksame Substanz ein Vitamin (KOESSLER,

MAURER und LONGHLIN, BECKER und MC COLLUM, MURDOCK, SAAL, HIFT). Nach NAEGELI ist die Avitamingenese der Perniciosa schon längst widerlegt, somit kann auch das wirksame Prinzip kein Vitamin sein. COHN und Mitarbeiter konnten tatsächlich feststellen, daß die von ihnen isolierte antianämische Substanz kein Vitamin ist (s. oben) und dieser Meinung schließt sich auch BRILL an. KEEFER und YANG untersuchten zahlreiche Avitaminosefälle und stellten fest, daß die Anämie bei keiner der bekannten Avitaminosekrankheiten ein konsequentes Begleitsymptom ist und auch die Vitaminbehandlungen der BIERMERSCHEN Krankheit führten zu keinem nennenswerten Ergebnis (ROSENOW: Vigantol). Auch die experimentellen Versuche sprechen in diesem Sinne.

Nach einer sehr verbreiteten Ansicht ist die Wirkungssubstanz hormonaler Natur (PAL, BRILL, FIESSINGER und LAUR, ALIQUO, HARRIS, SCHWARZ, FELIX, SCHILLING u. a.). Auch GÖSTA BECKER und SCHÖTTMÜLLER und STIEGER denken an eine Hormonwirkung. Der Umstand, daß zur Erreichung einer Wirkung so geringe Mengen der Substanz nötig sind wie z. B. das Extrakt von GÄNSSLEN, spricht in der Tat sehr für deren hormonalen Charakter, wie das auch SCHÖTTMÜLLER bemerkt. Nach BRILL stehen Leber und Perniciosa in gleichem Verhältnis zueinander wie Insulin und Diabetes. PAL glaubt, daß das Hormon in irgendeiner innersekretorischen Drüse gebildet wird und im Magen, vielleicht auch in der Leber gespeichert wird. MEANS und RICHARDSON, NAEGELI u. a. glauben dagegen nicht, daß das wirksame Prinzip ein Hormon wäre. STEPHAN nimmt an, daß die wirksame Substanz von der Nebenniere gebildet wird und daß dieselbe in der Leber und auch in der Milz gespeichert wird.

Sehr verschieden sind die Ansichten über den Angriffspunkt der wirksamen Substanz. Eine Gruppe der Autoren nimmt an, daß dieselbe direkt auf das Knochenmark wirkt. PEABODY, MINOT und MURPHY und Mitarbeiter, RIDDLE und viele amerikanische Autoren meinen, daß die Leber die Reifung der Megaloblasten im Knochenmark und damit die Umwandlung desselben in ein normoblastisches beschleunigt. Der gleichen Ansicht sind auch JOHNSON und BERGLUND. Daß die Leber die Erythropoese im Knochenmarke steigert, wird von vielen behauptet (CASTELLINO, COSSETTI, REINITZ, GLOOR, FÜRTH und SINGER, NAEGELI, SCHLESINGER, MARGRETH, JAGIC u. a.). Als Beweis dafür wird die Reticulocytenkrise als sicheres Zeichen der Knochenmarksreizung angeführt. Nach GLOOR spornt die Leber das Knochenmark zur Bildung resistenterer Erythrocyten mit einer längeren Lebensdauer an; demzufolge nimmt erst sekundär die Hämolyse ab. Eine gleiche oder wenigstens sehr ähnliche Auffassung vertreten auch MORAWITZ, HEERES sowie FÜRTH und SINGER. Nach KLEIN hemmt die Leber die Hämolyse, aber reizt auch das Knochenmark; SCHLESINGER nimmt neben der Reizwirkung auch eine entgiftende Wirkung an. Die Auffassung von NAEGELI ist der erwähnten, in Amerika bevorzugten sehr ähnlich: Die Leber beeinflusst das Knochenmark in elektiver Weise in all seinen Partialfunktionen; sie verdrängt die pathologische Blutbildung der Perniciosa.

Nach einer anderen Auffassung wirkt die Leber dadurch, daß sie Stoffe zum Aufbau der Erythrocyten liefert. Nach der Ansicht von WHIPPLE enthalten die Erythrocyten der Perniciosa relativ wenig Stroma und viel Hämoglobin: die Leber würde Stromasubstanzen liefern. RECKZEH meint, daß mit der Leber dem Erythrocytenstroma lipoidartige Substanzen zugeführt werden, die dessen Resistenz Toxinwirkungen gegenüber steigern würden.

Eine andere Gruppe der Autoren, jene, die in der Pathogenese das Hauptgewicht auf die gesteigerte Hämolyse verlegen, erblicken das Wesen der Leberwirkung in der Herabsetzung derselben. Diese Erklärungsweise wird u. a. von JUNGSMANN, SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, DALLA VOLTA, LEITNER, BASCH, PONTICACCIA und CAMPANACCI, ZADEK usw. vertreten. Nach ZADEK ist die Lebertherapie eine symptomatische Behandlung. Die Leber hemmt in erster Linie die Hämolyse, führt in der Remission zu einer normoblastischen Blutbildung; also eine der Auffassung von NAEGELI diametral entgegengesetzte Meinung. Über die Art der hämolysehemmenden Wirkung der Leber gehen die Ansichten auch auseinander. Wird die Hämolyse durch ein Toxin verursacht, so sollte dasselbe durch die Leber unschädlich gemacht werden. Nach SEYDERHELM spricht manches dafür, daß die Leber nicht durch eine Neutralisierung des Toxins (KADING) wirkt, sondern dasselbe in der Ausübung der schädlichen Wirkung behindert: es handelt sich hier nicht um eine „Entgiftung“ im engeren Sinne des Wortes, sondern um eine Neutralisierung des Gifteffektes; das Gift bleibt dabei bestehen. Die soeben erwähnten Autoren sind alle einer ähnlichen Ansicht (JUNGSMANN, SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, ZADEK u. a.). SEYDERHELM glaubt übrigens auch nicht an einer erythropoesefördernde Wirkung der Leber auf das pathologische Knochenmark; sie soll eher hemmend auf dieselbe wirken, dabei aber die Produktion normaler Zellen befördern. Es wird auch vielfach angenommen, daß die Hemmung der Hämolyse durch Einwirkung auf das reticuloendotheliale System geschieht (besonders JUNGSMANN und WHITE).

Wie bekannt, messen einige der Bakterienflora des Magendarmtractus eine große Rolle in der Pathogenese der Perniciosa bei; die daselbst vorhandenen Bakterien würden das Toxin der Perniciosa bilden. ADLER, SINEK und REIMANN glauben, daß die Leber das Wachstum der abnormen Colikulturen des Magendarmtractus und dadurch auch die Toxinbildung hemmen würde. Demgegenüber führt NAEGELI an, daß die Leber auch parenteral wirksam ist, was entschieden gegen die toxinbindende Eigenschaft spricht; dazu soll sich die abnorme Bakterienflora während der Lebertherapie kaum verändern.

Es sei noch erwähnt, daß manche Autoren bei der Perniciosa auch eine Leberinsuffizienz anzunehmen geneigt sind; diese glauben, daß durch die Leberzufuhr diese Insuffizienz behoben wird. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt auch SCHILLING ein, der die Perniciosa mit einer endokrinen Leberinsuffizienz zu erklären versucht.

Im obigen habe ich die wesentlichsten der zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Leber konstruierten Theorien angeführt, die Zusammenstellung ist jedoch bei weitem nicht vollständig; die Zahl der Theorien ist beinahe so groß wie die Zahl der Forscher, die sich damit befaßt haben. In der Tat können für und wider die meisten Auffassungen gewichtige Argumente vorgebracht werden, was am besten beweist, daß die Frage noch durchaus ungeklärt ist. Eine entschiedene Stellungnahme zu dieser Frage ist beinahe unmöglich; es ist immer eines der schwersten Probleme gewesen, bei einer Krankheit mit unbekannter Ätiologie den Wirkungsmechanismus eines Medikamentes festzustellen. Im gegebenen Falle müssen wir uns mit den glänzenden Erfolgen, mit denen uns die Lebertherapie bisher beschenkt hat, über diese Lücke unseres Wissens trösten.

Was die Zukunft der Lebertherapie betrifft, ist zweifellos noch eine weitere Entwicklung derselben zu erwarten. Besonders seit der Einführung der Injektionstherapie werden die Resultate Tag für Tag besser. NAEGELI warnt jedoch in der neuesten Auflage seines Lehrbuches vor einem allzu großen Optimismus, da zu befürchten sei, daß dem Optimismus von heute ein gewaltiger Rückschlag folgen kann. Auch GÄNSSLEN hat — als er in Wiesbaden von seinem injizierbaren Präparate referierte — vor einem übertriebenen Optimismus gewarnt. Jedenfalls müssen vor der endgültigen Würdigung der Lebertherapie noch die Erfahrungen mancher Jahre abgewartet werden.

Anhang: Die Magentherapie.

Die engen Beziehungen zwischen dem Magendarmkanal und den schweren anämischen Zuständen sind seit langer Zeit bekannt. Speziell ausgesprochen sind dieselben bei der perniziösen Anämie. Bei dieser Krankheit ist es der Magen, der sozusagen immer in Mitleidenschaft gezogen ist. GRAWITZ (1896) und bald darauf FABER und BLOCH (1899) haben festgestellt, daß bei der Perniciosa fast ausnahmslos eine Achylia gastrica besteht; seitdem konnten dies zahlreiche Forscher bestätigen und die Achylie erwies sich als ein derart beständig vorhandenes Symptom, daß der oft zitierte Satz von MARTIUS: „Ohne Achylie keine perniziöse Anämie“ sozusagen zu einer Regel geworden ist. Es hat sich herausgestellt, daß, wenn es auch Ausnahmen von dieser Regel gibt, diese außerordentlich selten sind. FABER und GRAM haben 4 Fälle von perniziöser Anämie beschrieben, wo eine Achylie fehlte und ab und zu tauchen solche Fälle in der Literatur auf. So berichtet auch NAEGELI über einen Fall mit zweifellos richtiger Diagnose und er erwähnt auch zahlreiche Autoren, die ähnliche, einwandfreie Fälle zu beobachten Gelegenheit hatten. Dessen ungeachtet ist die gastrische Achylie doch das beständigste Begleitsymptom der Perniciosa und auch heute tauchen immer wieder Meinungen auf, die die Zugehörigkeit eines Perniciosafalles zu der Gruppe der BIERMERSchen Krankheit bezweifeln, wenn im Magen freie Salzsäure nachgewiesen werden konnte. Tatsächlich konnten einige Autoren niemals freie Salzsäure im Magen Perniciosakranker finden (unter anderen auch MORAWITZ) und das deckt sich auch mit unseren Erfahrungen. Auch wir neigen dazu, an der Diagnose zu zweifeln, wenn der Kranke nicht achylisch ist. Wie ich im allgemeinen Teile dieser Arbeit ausgeführt habe, kann ich mich nicht auf den Standpunkt der prinzipiellen Unterscheidung einer megaloblastischen und makro-normoblastischen Blutbildung stellen und auch ich habe in meinen früheren Arbeiten, wie auch viele andere, Fälle publiziert, die trotz eines typischen Perniciosablutbildes nicht als BIERMERSche Krankheit betrachtet werden konnten. Ich bin überzeugt, daß solche atypische Fälle mit perniciosartigem Blutbilde viel häufiger vorkommen als allgemein angenommen wird und auch die Erfahrungen mit der Lebertherapie, die in solchen Fällen häufig versagt, sprechen in diesem Sinne. Wenn diese „atypischen“ Fälle mit freier HCl, die also nicht zur ADDISON-BIERMERSchen Krankheit gerechnet werden können, ausgeschieden werden, tritt die Bedeutung der Achylie noch mehr in den Vordergrund. Neuestens hat CONNERY mittels fraktionierter Alkoholuntersuchungen die Achylie sehr konstant und hartnäckig gefunden, so daß er auch die Annahme einer „larvierten“ Achylie verwirft. Wie beständig und hartnäckig die Achylie bei der Perniciosa

ist, wird auch durch deren refraktäres Verhalten der Lebertherapie gegenüber bewiesen; es gelingt nicht einmal mit Histamin, die Magensekretion dieser Kranken anzuspornen (BLOOMFIELD und KEEFER, BRAUCH). Sehr zutreffend ist die Bemerkung von CORNELL: wenn es eine Frage auf dem Gebiete der Perniciosa gibt, in welcher die verschiedenen Forscher der gleichen Ansicht sind, so ist dies die Feststellung, daß der Magen keine freie Salzsäure enthält.

Über die Bedeutung dieser gastrischen Achylie im Symptomenkomplex der Perniciosa gehen jedoch die Meinungen bereits auseinander. Während ein Teil der Forscher annimmt, daß die Achylie ebenso wie die übrigen Symptome sekundär, infolge von Toxinwirkung entsteht (NAEGELI u. a.), suchen andere nach einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Achylie und Perniciosa. FABER war einer der ersten, der seit langer Zeit die Achylie als primär und die Anämie stets als sekundär betrachtete und eine ganze Reihe der Autoren hat sich dieser Meinung angeschlossen. Es ist nicht möglich, die ganze Frage hier aufzurollen, ich möchte nur einige Erfahrungen anführen, die bekräftigend neben dieser Auffassung sprechen können.

Es wurde vielfach beobachtet, daß die Achylie oft mit Jahren der perniziösen Anämie vorangeht (BIE, LEVINE und LADD, HURST, NYFELDT, RILEY u. a.). Die Achylie und die perniziöse Anämie tritt oft familiär auf (MEULENGRACHT, BORGBJERG und LOTTRUPP u. a.). WEINBERG fand unter 77 achylischen Kranken bei 38% einen erhöhten Färbeindex und FABER und GRAM fanden auch öfters einen erhöhten Färbeindex bei solchen Kranken. Es gesellt sich jedoch nicht nur eine perniziöse, sondern oft auch eine einfache Anämie zur Achlorhydrie (GRAM und FABER) und das Krankheitsbild der achlorhydrischen Chloranämie (KAZNELSON) ist heute bereits allgemein bekannt. Obwohl auch diese Angaben bereits genügend auf einen Zusammenhang zwischen Achylie, bzw. Magenfunktion und Blutbildung hinweisen, wird dieser noch offensichtlicher durch die nach totaler Magenresektion entstandenen Anämien, die oft zweifellos von einem perniziösen Charakter sind (HOCHREIN, MOYNIHAN, ELLIS, HARTMANN, MIYAGI, FINEY und RIENHOFF, DENNIG, SCHEIDL, GRAM, MORAWITZ). Anhanden seiner eigenen, unlängst veröffentlichten, mit Leber gut beeinflussbaren Fälle verzeichnet MORAWITZ wieder die engen Beziehungen der „agastischen“ Anämien zur echten Perniciosa und daß die ersteren den letzteren wahrscheinlich sehr nahestehen. Auch er betont, was andere ebenfalls öfters beobachteten, daß im Anschluß an ein achlorhydrisches Magencarcinom oft eine dem Perniciosa-typus entsprechende Anämie entstehen kann. BRANDES führt zahlreiche Fälle aus der Literatur an und reiht seine eigenen 4 Fälle dazu. CASTLE behauptet auf Grund der mit Leberbehandlung gewonnenen Erfahrungen, daß: „it is possible to state with even more assurance, that the anemia is of the ADDISON variety, and not therefore due to bleeding or metastases in the bone marrow“. Diese Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen Magenfunktion und Anämie, speziell perniziöser Anämie wurde in der letzten Zeit von verschiedenen Autoren ausführlich behandelt und ich verweise bezüglich der umfangreichen Literatur u. a. besonders auf die ausgezeichneten Arbeiten von FABER und NYFELDT, HURST, CORNELL und CASTLE.

FABER und NYFELDT, sowie SEYDERHELM behandeln ausführlich auch jene Unregelmäßigkeiten, die seitens des Darmkanales bei der Perniciosa häufig zu beobachten sind. Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß die Darmflora

in der perniziösen Anämie pathologisch verändert ist, welcher Umstand die Grundlage der Theorie der gastrointestinalen Bakterientoxikose bildete. Bekannt sind des weiteren auch die nach Darmstenosen entstandenen perniciosartigen Anämien, die auch mit Lebertherapie gut beeinflussbar sind (vgl. NARBESHUBER). Auch MEULENGRACHT teilte ähnliche Fälle mit und befaßt sich eingehend mit dem Thema. Ähnliche Strikturanämien konnten von SEYDERHELM und Mitarbeiter auch im Experimente hervorgerufen werden. Wie interessant und — möglicherweise — bedeutungsvoll auch diese Feststellungen sein mögen, kann ich auf diese Frage, über welche bereits eine umfangreiche Literatur besteht, an dieser Stelle nicht weiter eingehen, sondern ich verweise auf die bereits erwähnten Arbeiten, außerdem besonders auf die Zusammenstellung von VEDDER und auf die ausführlichen Publikationen von MEULENGRACHT, sowie SEYDERHELM und Mitarbeiter (s. Literaturverzeichnis).

Das bisher Erwähnte beweist, daß CASTLE von einem durchaus logischen Gedankengang ausging, als er in Anbetracht der wichtigen Rolle der Achylie bei der Perniciosa versuchte, diese Krankheit über den Weg der Magensekretion zu beeinflussen. Bis dahin hatten nämlich jene Versuche, die eine Beeinflussung der Krankheit durch eine Besserung der Magenfunktion zu erreichen bestrebten, zu keinem nennenswerten Erfolg geführt. Die seit langer Zeit als Regel betrachtete HCl-Pepsinverabreichung ist wohl von günstiger Wirkung auf die gastrointestinalen Störungen, beeinflusst jedoch die Krankheit, speziell die Anämie selbst in großen Dosen (WILKINSON und BROCKBANK, LESCHKE, v. BERGMANN, VAN DER HOOF u. a.) nicht wesentlich. CASTLE versuchte deshalb auf einem anderen Wege der Lösung der Frage näher zu kommen; in seinen bereits wohlbekanntem, mit seinen Mitarbeitern (TOWNSEND und HEATH) ausgeführten Experimenten konnte er feststellen, daß aus dem Magen Gesunder ausgehebertes, 2 Stunden lang verdautes Rindfleisch Perniciosakranken mit der Magensonde verabreicht, eine gleiche Remission hervorruft wie die Leber. Aus den weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß Fleisch allein selbst bei gleichzeitiger HCl-Pepsingabe wirkungslos ist; wurde dasselbe jedoch zuerst einer Verdauung mit einem von Gesunden nach Histamininjektion gewonnenem Magensaft *in vitro* ausgesetzt, war die Wirkung ausgezeichnet. Aus diesem Versuche schlossen sie, daß der normale Magensaft durch Proteolyse aus dem Fleisch eine Substanz abspaltet, die für die Blutbildung außerordentlich wichtig ist und infolge der mangelhaften Magenfunktion der Perniciosakranken bei denselben fehlt. CASTLES Hypothese lautet: „The development of the disease is dependent upon an inadequate gastric digestion of protein, thus permitting the development of a virtual deficiency in the face of a diet adequate for the normal man.“

Jene Substanz des Magensaftes, die aus dem Fleische das antianämische Prinzip abspaltet, ist nach CASTLE nicht das HCl-Pepsin, sondern wahrscheinlich ein enzymartiger Stoff, der thermolabil und wahrscheinlich mit dem Labferment (Rennin) identisch oder demselben sehr ähnlich ist. Es sei noch bemerkt, daß der von Gesunden mit Histamin gewonnene Magensaft (CASTLE und TOWNSEND) sowie Hundemagensaft (COGGESHALL) allein wirkungslos sind.

Nach diesen Versuchen von CASTLE und Mitarbeitern stellten ISAACS und STURGIS Untersuchungen mit Magenfütterung an und fanden, daß durch Verabreichung von getrocknetem und entfettetem Schweinemagen die Perniciosakranken ebenso in Remission gebracht werden können wie mit Leber. Nach ihren

ersten Veröffentlichungen wurden ihre Ergebnisse vielfach nachgeprüft, so daß wir heute bereits über reichliche Erfahrungen verfügen (CONNER, WILKINSON, RENSCHAW, SNAPPER und DUPREZ, ROSENOW, MEULENGRACHT und HECHT-JOHANSEN, HITZENBERGER, GUTZEIT und HERMANN, CASTELLANI, LESCHKE, JAGIĆ und KLIMA, DECASTELLO, GRÖDEL, GEUTING, HOLBÖLL, HENNING und STIEGER, LENHARTZ, FETTICH, SCHULTZ, KANDEL, GOLDHAMMER, BERTRAM, STIEGER, ERCKLENZ und KAFFLER u. a.).

STURGIS, ISAACS und RENNIE beobachteten, daß die frische Magenschleimhaut allein nur wenig wirksam, die Muscularis ganz wirkungslos ist; demgegenüber erwies sich die Muscularis und Mucosa zusammen gegeben als äußerst wirksam, woraus sie den Schluß ziehen, daß die antianämische, enzymartige Substanz infolge der Einwirkung der Mucosa auf die Muscularis entsteht. Die Substanz ist thermolabil und wird bei p_H 4,5 zerstört.

Diese Einzelheiten konnten von den späteren Nachprüfungen nicht vollauf bestätigt werden. WILKINSON machte die Erfahrung, daß sowohl die Mucosa, wie auch die Muscularis frisch oder getrocknet und entfettet verabreicht gleich wirksam sind. Ebenso fand auch CONNER keinen Unterschied in der Wirkung der Mucosa und Muscularis, gleichgültig, ob sie dem Fundus oder der Pylorus-gegenend entstammten. Nach FETTICH enthält nicht nur der gesamte Magen die wirksame Substanz, sondern dieselbe ist auch in der Mucosa allein vorhanden. GUTZEIT und HERRMANN prüften die Angaben der vorangehenden Autoren systematisch nach; sie fanden, daß durch Hundemagensaft angeduantes Fleisch ebenso wirksam ist, wie nach CASTLES und ihren eigenen Erfahrungen das mit menschlichem Magensaft verdaute. Interessant ist, daß während nach der Behauptung von CASTLE die HCl-Pepsinverdauung allein aus dem Fleisch keine aktiven Substanzen abspaltet, GUTZEIT und HERMANN das Fleisch nach Acidolpepsinverdauung antianämisch wirksam fanden. Da in dem ausgezeichnet antianämisch wirksamen Ventraemon kein Labferment nachweisbar ist, kann nach ihnen die wirksame Substanz nicht mit dem Labferment identisch sein. Sie fanden die Fundusschleimhaut für wirksam, die Schleimhaut der Pylorus-gegenend für wirkungslos. Auch war getrockneter, pulverisierter Dünndarm wirkungslos. LESCHKE betont, daß der Magen frisch verarbeitet werden muß, um genügend wirksam zu sein, was gewissermaßen mit der erwähnten Auffassung von STURGIS und ISAACS im Gegensatz steht, nach welcher die anti-anämische Substanz erst nach der Tötung der Tiere postmortal im Magen gebildet würde. HENNING und STIEGER gaben nur Mucosa und fanden keinen Unterschied zwischen der Schleimhaut des Fundus und des Antrums. Das von ihnen hergestellte Präparat enthielt kaum peptische Fermente, so daß die Wirkung von der peptischen Eiweißverdauung unabhängig zu sein scheint. KANDEL und auch WILDER beobachteten, daß die Remission bei fleischloser Diät auf Verabreichung von Magenpräparaten ebenso eintritt, daß also zu dem Zustandekommen der Wirkung kein Fleisch behufs Abspaltung der wirksamen Substanz notwendig ist. WILKINSON sowie CONNER bemerken, daß der Magenstoff auch ohne gleichzeitiger HCl-Pepsinverabreichung wirksam ist; trotzdem empfiehlt LESCHKE hohe HCl-Pepsindosen.

Der Magen wirkt gleich gut in getrocknetem oder frischem Zustande; die wirksame Dosis wird von den verschiedenen Autoren in 70—200 g Frischmagen angenommen. Die Behandlungsform ist heute die perorale Verabreichung

von Trockenpräparaten in den der oben erwähnten Magenmenge entsprechenden Tagesgaben. Es sind bereits zahlreiche gutwirkende Präparate im Handel; die bekannteren und bewährteren sind u. a.: *Ventraemon* (Degewop), *Ventriculin* (Parke-Davis), *Stomopson* (Promonta), *Mucotrat* (Nordmark), *Ventroclythol* (Chinoin) usw.

Es ist bisher noch nicht gelungen, die Magensubstanz in Form eines injizierbaren Extraktes, wie die Leberextrakte, zu isolieren (MEULENGRACHT und HECHT-JOHANSEN), doch hat GÄNSSLEN am Kongreß in Wiesbaden angekündigt, daß seine diesbezüglichen Versuche im Gange sind und Erfolg verheißen.

Die Resultate der Magentherapie stimmen mit jenen der Lebertherapie überein, es scheint jedoch, daß die Magentherapie noch wirksamer ist (STURGIS und ISAACS). CONNER, WILKINSON, DECASTELLO halten sie der Leber entschieden überlegen und die meisten Autoren wenigstens mit derselben gleichwertig. LESCHKE veröffentlicht leberrefraktäre Fälle, die mit Magen rasch in eine Remission gebracht werden konnten. Sicher magenrefraktäre Fälle sind noch nicht bekannt und LESCHKE meint, daß in jenen Fällen, wo die Magenwirkung sich als unzulänglich erwies, die angewandte Menge zu klein war. Nach SCHULTZ kann Magen und Leber abwechselnd gegeben werden; seine Kranken nahmen im allgemeinen das *Ventraemon* lieber als die Leber (für schwere Fälle empfiehlt er jedoch noch immer die Frischleber). DECASTELLO betont die appetitanregende Wirkung der Magensubstanz und hält dieselbe für ein ausgezeichnetes *Stomachicum*.

Die Entfaltung der Magenwirkung ist mit jener der Leberwirkung vollständig identisch. Die Reticulocytenkrise und die weitere Zunahme der Erythrocytenzahl geschieht in der gleichen Weise. WILKINSON erlebte in einigen Fällen das Entstehen einer Polycythämie. Die meisten Autoren konnten auch eine Eosinophilie beobachten, während nach CONNER und GOLDHAMMER die Eosinophilie seltener und geringgradiger zu sein pflegt. Auch FETTICH sah keine Eosinophilie. Nach WILKINSON beeinflußt der Magen die Glossitis besser als die Leber, die Achylie bleibt aber auch hier unbeeinflusst. Auf die neurologischen Erscheinungen scheint die Magentherapie ebensowenig zu wirken wie die Leber; doch sahen ERCKLENTZ und KAFFLER in zwei Fällen ermutigende Besserungen der spinalen Erscheinungen. LESCHKE fand den Magen auch bei sekundärer Anämie sowie auch BERTRAM für wirksam, der jedoch meint, daß mit der üblichen Behandlung (Fe, As) das gleiche Resultat erreicht werden könne. Nach LESCHKES Ansicht enthält der frische Magen oder das Magenpulver ebenso wie die Leber zwei Substanzen, die eine ist für die Perniciosa spezifisch, die andere begünstigt die Blutregeneration bei den sekundären Anämien. GÖSTA BECKER fand, daß bei der *Bothriocephalus*anämie der Magen etwas weniger wirksam ist als die Leber.

Die meisten Autoren nehmen an, daß die wirksame Substanz mit jener der Leber identisch ist, die Extraktion eines der Lebersubstanz ähnlichen Stoffes ist jedoch bisher nicht gelungen.

C. Sonstige therapeutische Bestrebungen.

1. Die Bluttransfusion.

Die Bluttransfusion — die ideale Substitutionstherapie der Anämien — erreichte, nachdem der englische Physiologe und Gynäkologe BLUNDELL sie

nach zahlreichen Mißerfolgen zum ersten Male erfolgreich angewandt hatte (zit. nach BREITNER), im Laufe der Zeit eine sehr bedeutende Rolle in der Behandlung der Anämien. Die heute übliche Technik der Transfusion entwickelte sich eigentlich erst während und seit dem letzten Kriege; die infolge Kriegsverletzungen entstandenen schweren posthämorrhagischen Anämien gaben reichlich Gelegenheit zum Sammeln von Erfahrungen. Das Verdienst der allgemeinen Brauchbarkeit der Bluttransfusion gebührt jedoch jenen, die die große Bedeutung der Blutgruppenbestimmung erkannten und dadurch die Grundlagen der richtigen Anwendungsweise erschafften (LANDSTEINER, JANSKY, MOSS, v. DECASTELLO, DUNGEN, HIRSCHFELD und LATTES u. a.). Auf diese Fragen, die eigentlich vorwiegend nur die Technik betreffen, möchte ich nur ganz kurz eingehen und betreffend weiterer Einzelheiten verweise ich auf die ausführlichen Arbeiten von LAQUA und LIEBIG, BREITNER, OEHLECKER, KÜTTNER, KUBÁNYI u. a., wo auch ausführliche Literaturangaben zu finden sind. An dieser Stelle will ich nur die heutige Anwendungsweise und Brauchbarkeit der Transfusion in der Behandlung der Anämien kurz würdigen.

Die Technik und Bedeutung der Blutgruppenbestimmung ist heute so allgemein bekannt, daß eine eingehende Behandlung derselben überflüssig ist; es wird heute wohl niemand mehr eine Transfusion ohne vorheriger Blutgruppenbestimmung ausführen. Die Auswahl der entsprechenden Blutgruppe ist eine Regel ohne Ausnahme, selbst in Fällen schwerster, das Leben gefährdender Anämien. Am günstigsten ist es selbstverständlich, wenn jeder Kranke Blut eines der gleichen Blutgruppe angehörigen Spenders erhält; KUBÁNYI betonte wiederholt am diesjährigen Kongreß ungarischer Internisten, daß schwere Perniciosakranke häufig nicht einmal das Blut der Gruppe IV (des Universalspenders nach LANDSTEINER und JANSKY) ertragen, sondern nur Blut aus der eigenen Blutgruppe. Von der Richtigkeit dieser Feststellung konnten auch wir uns überzeugen. Sie ist erklärt durch die agglutinierende Wirkung des Serums des gegebenen Blutes der Gruppe IV, die bei schwer Anämischen nach größeren Transfusionen in Erscheinung treten kann. Ich glaube, daß dieser Umstand auch heute nicht genügend gewürdigt wird; in Fällen von schwerer Anämie sollte ausschließlich Blut der eigenen Gruppe gegeben werden und nur im äußersten Notfalle zum Universalspender der Gruppe IV Zuflucht genommen werden.

Wie sorgfältig die Blutgruppenbestimmung und die richtige Auswahl des Spenders auch vorgenommen werden mag, müssen wir dennoch dem Vorschlage OEHLECKERS beipflichten, nämlich, daß vor jeder Transfusion eine biologische Vorprobe, die Einspritzung von 5—10 ccm Spenderblut, ausgeführt werden soll. Nähere diesbezügliche Einzelheiten sind der Arbeit OEHLECKERS zu entnehmen.

Die Ansicht, daß die direkten Methoden über die indirekten zu stellen sind, ist heute sozusagen allgemein angenommen; wir kennen mehrere gut ausgearbeitete direkte Transfusionsmethoden (BROWN-PERCY, OEHLECKER, BECK usw.), die aber alle den unbestreitbaren Nachteil haben, daß sie eine chirurgische Fertigkeit und Ausrüstung beanspruchen und deshalb oft wegen den äußeren Umständen nicht durchführbar sind. Sofern die Möglichkeit gegeben ist, soll also immer die direkte Transfusion vorgenommen werden. Unter den indirekten Methoden wird am häufigsten die Transfusion von Citratblut angewandt;

diese Methode kann — obwohl sie zahlreiche Gegner hat — im gegebenen Falle ebenfalls zu dem erwünschten Resultat führen. OEHLECKER meint richtig: „In praktischer Hinsicht ist diejenige Transfusionsmethode die beste, die im gegebenen Augenblicke am besten beherrscht wird“ und dies soll meiner Ansicht nach auch für die indirekte Citratmethode gelten, die überall genau so ausführbar ist wie eine intravenöse Infusion. In der Hand des Internisten — und besonders des praktischen Arztes — wird sie eben dadurch wertvoll, daß sie ohne chirurgischer Vorbildung und Instrumentarium auch am Krankenbette ausführbar ist. Dies mag auch der Grund dafür sein, daß sie von den direkten Methoden — wenn auch letztere tatsächlich besser sein mögen — auch heute nicht ganz aus dem allgemeinen Gebrauch verdrängt werden konnte. Auch wir haben die Infusion von Natriumcitratblut häufig angewandt und wiederholt gute Erfolge von derselben gesehen.

Die erfolgreiche Anwendung der Bluttransfusion bei anämischen Kranken hängt innigst mit der Frage zusammen, ob die transfundierten Erythrocyten weiter leben und wenn ja, wie lange? In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von WILDEGANS, OPITZ, GREPPI-ROSSI, BÜRGER, HEMPEL, ASHBY, WEARN u. a. sehr wertvoll. Es scheint, daß die transfundierten roten Blutkörperchen einige Wochen am Leben bleiben und als Sauerstoffträger weiter funktionieren, wodurch die Berechtigung der Transfusion als Substitutionstherapie genügend motiviert ist. Diesbezüglich ist die Beobachtung von MORAWITZ sehr interessant, der bei einem Perniciosakranken mit häufigen Transfusionen erreichte, daß die zur Blutgruppe II gehörenden Zellen lange Zeit hindurch durch jene der Gruppe IV des Spenders ersetzt wurden.

Die Erfahrungen beweisen, daß die Bluttransfusion nicht nur als Substitutionstherapie hilft, sondern wahrscheinlich infolge einer Reizwirkung auf das Knochenmark die Erythropoese befördert (VON ZIEMSEN). Neuerdings untersuchten einige Forscher das Verhalten der Reticulocyten nach Transfusionen (STAHL und BACHMANN, BOGDANOV, BELJAJEVA und MAJANZ, LEITNER u. a.) und stellten fest, daß unmittelbar nach der Transfusion eine Abnahme, dann aber in 8—14 Tagen eine wesentliche Zunahme derselben eintritt, nicht selten in Form einer mehr oder weniger ausgesprochenen Reticulocytenkrise. In Anbetracht dieser Reticulocytenkrise erscheint es noch wahrscheinlicher, daß die Transfusion nicht nur als Substitutionstherapie, sondern auch als ein die Blutbildung steigerndes Agens gute Dienste leistet.

Der Indikationskreis der Bluttransfusion ist sehr weit und es kommt dieselbe bei sehr verschiedenartigen Krankheiten in Anwendung. Bei den sekundären Anämien — gleichgültig infolge welcher Ursache dieselben auch entstanden seien — ist sie jedesmal indiziert, wenn infolge der schweren Anämie Lebensgefahr droht oder die schwere Anämie jeder anderen Behandlung trotzt. Daß sie die ideale Behandlungsweise akuter posthämorrhagischer Anämien ist, muß nicht weiter erörtert werden. Bei blutenden und ausgebluteten thrombopenischen Purpurafällen ist sie auch gebräuchlich und kann angeblich nicht nur als Ersatz des verlorenen Blutes, sondern auch im Sinne einer Blutstillung (Thrombocytenersatz) günstig wirken. Auch wir haben sie in solchen Fällen mit guten Ergebnissen angewandt.

In die Therapie der Perniciosa wurde sie meines Wissens nach von QUINCKE und ZIEMSEN eingeführt und später wieder von MORAWITZ empfohlen. Vor

der Ära der Lebertherapie wurde sie sehr oft bei dieser Krankheit angewandt und wenn sie seit den glänzenden Erfolgen der Lebertherapie auch nicht mehr so häufig benötigt wird, konnte sie dennoch nicht vollständig verdrängt werden; in bestimmten Fällen werden wir sie noch dringend benötigen, so in erster Linie bei den leberrefraktären Fällen. Wie ich bereits erwähnte, haben zahlreiche Autoren leberrefraktäre Fälle veröffentlicht, die schließlich mit Transfusionen behandelt werden mußten. Besonders EMILE-WEIL und ISCH-WALL setzten sich lebhaft für die Transfusion ein, in welcher sie ein wertvolles Hilfsmittel der Lebertherapie erblickten. EMILE-WEIL hält die Transfusion in jedem leberrefraktären Falle für angezeigt, außerdem bei sehr jungen und alten Patienten. Manche Autoren halten die Bluttransfusion auch neben der eingeleiteten Lebertherapie für angezeigt, wenn die Erythrocytenzahl unter $1\frac{1}{2}$ bis 1 Million und das Hämoglobin unter 20% ist (ORDWAY und GORHAM, DON, SCHULTEN u. a.). In sehr schweren Fällen oder wenn die Entwicklung der Leberwirkung auf sich warten läßt, soll nicht mit der Transfusion gezögert werden (STERN, G. BECKER, NARBESHUBER, WIENER und DERRA, DENECKE, FALCONER, HAROLD, YATES und THALIMAN, E. WEIL, POLLET, LÉVY und FLANDRIN, ZADEK, GLOOR, SCHÖTT und viele andere). Dies kann sogar als allgemein anerkannte Ansicht gelten. Unter den Hilfsmitteln der Lebertherapie ist keines so anerkannt und unangefochten wie die Bluttransfusion. Es soll aber bemerkt werden, daß DYKE, der ebenfalls die Bluttransfusion häufig neben der Lebertherapie anwendet, meint, daß sie oft zu früh indiziert wird.

Bei den Graviditätsanämien, in erster Linie bei den schwersten Fällen der Graviditätsperniciosa, war die Transfusion vor der Einführung der Lebertherapie sozusagen das einzige Mittel in der Hand des Arztes; seit der Lebertherapie kommt sie seltener in Frage, wird aber, wie bei der Perniciosa, auch hier noch oft benötigt. Über die ausgezeichnete Wirkung der Transfusion in solchen Fällen, zum Teil mit Lebertherapie kombiniert, berichten GALLOUPE und O'HARA, SCHMIDT, DÉSCHAMPS und FROYEZ, REIST, PETERSON, FIELD und MORGAN, LARRABÉE, HOSKIN und CEIRIOG-CADLE, AUDEBERT und FABRE, BRAULT u. a.

Die übrigen Anwendungsgebiete der Bluttransfusion, wo nicht direkt die Behandlung der Anämie bezweckt wird, sollen hier nicht behandelt werden.

2. Verschiedene therapeutische Versuche.

An einer anderen Stelle dieser Arbeit wurde erwähnt, daß zahlreiche Forscher einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der perniziösen Anämie und der daselbst beobachteten abnormen Darmflora im Sinne einer gastrointestinalen bakteriogenen Intoxikation annehmen. Diese Annahme gab auch zu therapeutischen Versuchen Veranlassung; es wurde in erster Linie dem Bacterium Welchii und dem Bacterium coli eine Rolle im Zustandekommen der Perniciosa zugeschrieben. Ich erinnere daran, daß FEJES als einer der ersten Tierversuche mit Bacterium coli an unserer Klinik (noch unter Leitung von Prof. JENDRASSIK) angestellt hat und mit Colistämmen eine schwere Anämie bei Tieren erzeugen konnte. Deshalb wurden Versuche mit Bacterium Welchii- und Bacterium coli-Serum angestellt. Es soll diese Frage hier nicht näher behandelt werden, da in der Ära der Leber- und Magentherapie solche Versuche, die eigentlich keine

besonderen Ergebnisse aufweisen konnten, nicht mehr in Frage kommen; ich verweise auf die bereits erwähnten Arbeiten von VEDDER, FABER-NYFELDT, SEYDERHELM u. a. Erwähnen möchte ich auch noch die Arbeiten von KNORR, der mit einem aus der Mundhöhle und dem Duodenalinhalte Perniciosakranker ausgezuchteten *Diplococcus (perniciosae)* experimentierte und zahlreiche Argumente für die pathogenetische Bedeutung dieses Mikroorganismus anführen konnte. Er hat zu therapeutischen Zwecken auch eine Vaccine hergestellt, mit welcher auch wir Versuche durchgeführt haben; die schönen Erfolge der Leber- und Magentherapie lenkten jedoch die Aufmerksamkeit von diesen Versuchen ab, so daß wir in Ermangelung genügender Erfahrungen über diese Vaccinebehandlung kein Urteil aussprechen können.

Eine Abänderung der abnormen Darmflora wurde übrigens schon von GRAWITZ bezweckt, indem derselbe — wie bekannt — neben einer lactovegetabilen Diät Darmspülungen empfohlen hat. Weder auf diese Weise, noch mit Verabreichung von Desinfektionsmitteln durch die Duodenalsonde, ja nicht einmal mit den von SEYDERHELM empfohlenen Darmwaschungen nach Cökostomie ist es gelungen, die abnorme Darmflora ebensowenig wie die Krankheit selbst wesentlich zu beeinflussen; wenigen Erfolgen stehen zahlreiche Mißerfolge gegenüber. Noch weniger konnte dies mit der einfachen Verabreichung von hohen HCl-Pepsingaben erreicht werden (VAN DER HOOF).

Einzelne Autoren waren geneigt, gewisse Beziehungen zwischen dem Morbus Basedowi und der perniziösen Anämie anzunehmen. VEDDER hat sämtliche Einzelheiten, die auf einen solchen Zusammenhang deuten könnten, ausführlich behandelt; wenn wir jedoch die diesbezüglichen Erfahrungen aus der Literatur summieren, gewinnen wir durchaus nicht den Eindruck, daß es sich hier um enge Zusammenhänge handeln könnte. VEDDER meint, daß vielleicht die bei Basedowkranken angewandte eiweißarme und daher einseitige Diät gelegentlich zur Entwicklung einer Perniciosa beitragen könnte. Für die Annahme enger Zusammenhänge wird unter anderem auch die bei M. Basedow häufig vorkommende Achylie, die selten beobachtete kombinierte Strangsklerose angeführt; alle diese Argumente sind jedoch mit manchen gegenteiligen Erfahrungen nicht in Einklang zu bringen und sind auch an und für sich viel zu wenig überzeugend.

Es scheint, daß anämische Zustände noch häufiger bei Hypofunktionszuständen der Schilddrüse vorkommen. Wir verfügen über zahlreiche Beobachtungen über die Anämien der Myxödemkranken, die indes scheinbar keinen einheitlichen Typus aufweisen. NAEGELI betont, daß in diesen Fällen Regenerationszeichen im Blute gewöhnlich vollständig fehlen: als ob der verminderte Stoffwechsel der Myxödemkranken sich mit weniger Hämoglobin und Erythrocyten begnügen würde. Oft wurde bei mäßiger Anämie eine geringe Mikrocytose gefunden (VAQUEZ), auch ein erhöhter Färbeindex (WÄLCHLI, G. M. MACKENZIE) und von anderen Autoren eine normo- oder hypochrome Anämie. Nach NAEGELI kommt im Zusammenhange mit einer Hypothyreose häufig eine leichte Anämie mit fast normalen Hämoglobinwerten und leicht erhöhtem Färbeindex vor. Auch experimentelle Versuche sprechen für einen Zusammenhang der Schilddrüsenfunktion mit der Blutbildung (MANSFELD, JENEY, ZIH). Das gemeinsame Vorkommen von Myxödem und perniziöser Anämie ist bekannt.

Im Falle von KERPPOLA entstand bei einem Basedowkranken nach der Strumektomie eine perniziöse Anämie, währenddem HANSON dasselbe nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse beobachten konnte. Myxödemfälle mit perniziöser Anämie wurden von LISSER, BOOTHBY, MEANS, LERMAN und CASTLE, GIFFIN u. a. veröffentlicht.

Es fehlt auch nicht an therapeutischen Versuchen mit Thyreoidin und UNVERRICHT und WOLLENBERG, ASHER, WEIL haben es bei perniziöser Anämie mit mehr oder weniger Erfolg gegeben. HOLLER empfahl auf Grund ähnlicher Überlegungen das Jod zur Behandlung der Perniciosa; seiner Ansicht nach enthält die Schilddrüse der Perniciosakranken kein Jod und das verabreichte Jod soll die Arsenwirkung begünstigen. JAGIC und SPENGLER glauben ebenfalls, daß Thyreoidin die Therapie der Perniciosa in jenen Fällen, wo die Schilddrüse atrophisch ist, günstig beeinflußt. Wir selbst konnten uns in keinem Falle überzeugen, daß die Anämie Hypothyreosekranker mit Thyreoidamedikation wesentlich beeinflussbar gewesen wäre; unsere Erfahrungen bei Myxödem werden wir an anderer Stelle mitteilen, hier möchte ich nur einige Beobachtungen erwähnen. Das gemeinsame Auftreten von Perniciosa und Myxödem konnten wir in einem Falle beobachten. Das Myxödem heilte nach üblicher Thyreoidbehandlung, nicht aber die Perniciosa, die auf Thyreoidin gar nicht, auf Lebertherapie dagegen ausgezeichnet anspricht. Diese Beobachtung stimmt vollständig überein mit jenen von MEANS, LERMAN und CASTLE, die keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen Myxödem und Perniciosa annahmen und feststellten, daß beide Krankheiten mit den ihnen spezifischen Mitteln zu behandeln seien. In anderen Fällen fanden wir eine hypochrome, mikrocytäre Anämie, die mit Thyreoidin kaum, mit Eisen hingegen sehr gut beeinflussbar war. Schließlich sahen wir atypische makrocytäre Anämien sich zu Myxödem gesellen, die sich der Lebertherapie gegenüber vollständig refraktär verhielten, auf Thyreoidin dagegen, allerdings sehr langsam, sich besserten.

Über eine Strahlentherapie der Anämien wird heute viel weniger geschrieben als früher. Vor einigen Jahrzehnten wurden besonders in der Behandlung der Perniciosa viele derartige Versuche unternommen.

HAGGENEY sah von Milzbestrahlungen auffallende Besserungen der perniziösen Anämie; im Gegensatz dazu konnte NEU von Reizdosen auf das Knochenmark nur geringe Besserungen feststellen und STESENDORF bestrahlte den ganzen Körper ohne Erfolg. Viel zahlreichere Versuche wurden mit radioaktiven Substanzen unternommen, unter welchen Thorium X, Mesothorium I und II, Radiothorium, Aktinium X und Radium am meisten angewandt wurden. Aus den diesbezüglichen Veröffentlichungen ist ersichtlich, daß auch mit diesen therapeutischen Versuchen keine nennenswerten Resultate erreicht werden konnten, obwohl FLOERCKEN, ARNETH, PARK, PRADO-TAGLE, PLESCH die mit Thorium X erreichten Erfolge als gute bezeichnen. PRADO-TAGLE gab das Thorium X in Form von Trinkkuren mit angeblich guten Ergebnissen. Demgegenüber sahen BRÜCKNER und BICKEL nur vorübergehende Besserungen. SISTO empfahl nach 4 erfolglosen Versuchen statt dem Thorium X das Radium. KLEMPERER und HIRSCHFELD erlebten in einem Teile ihrer Fälle gute, in einem anderen Teile vorübergehende Besserungen und schließlich blieb ein weiterer Teil unbeeinflusst. BICKEL meint, daß die Ergebnisse bei sekundären Anämien

besser sind als bei der Perniciosa. LAZARUS empfahl das Aktinium intramuskulär oder als Trinkkur; TOMAUER Radiumbestrahlungen der Milz, mit welchen er angeblich in 5 Fällen gute Erfolge erreichen konnte.

Es muß erwähnt werden, daß besonders die intravenös verabreichten radioaktiven Substanzen, infolge der nach größeren Dosen auftretenden zerstörenden Wirkung auf die blutbildenden Organe, durchaus nicht als gefahrlos betrachtet werden können. Wir selbst konnten uns bei deren Anwendung bei verschiedenen generalisierten Hyperplasien überzeugen, wie verschieden die individuelle Empfindlichkeit der Kranken und wie schwer deshalb eine richtige Dosierung ist, die außerdem noch durch die Unbeständigkeit der Präparate erschwert wird. Wir sind deshalb auch in der Behandlung der leukämischen Krankheiten von diesen Mitteln abgekommen und halten sie zur Anämiebehandlung nicht geeignet; wir geben sie nicht einmal als Trinkkuren, obwohl auf diese Weise nach BICKEL gar keine Gefahr zu befürchten sei.

Die Wirkung der Ultraviolettstrahlen (Quarzlicht, Bogenlicht) wurde von mehreren Forschern in Tierversuchen untersucht. Künstlich anämisierte Tiere weisen nach Quarz- und Bogenlichtbestrahlungen eine größere Regenerationsfähigkeit auf (LAZARUS, MAYERSON). LÉVY untersuchte das Knochenmark und die Milz von anämisierten Tieren nach Ultraviolettbestrahlung und fand in der Milz größere myeloische Metaplasien, im Knochenmarke stärkere Regenerationszeichen.

Die Quarzlichtbehandlung hat in der neuesten Zeit durch die Untersuchungen von MACHT und ANDERSON einen Aufschwung erlebt. Diese Autoren haben bei der Untersuchung des phytotoxischen Index des Blutserum erfahren, daß die phytotoxische Wirkung des Perniciosaserums nach Quarzlichtbestrahlung abnimmt. Durch Zugabe von Sensibilisatoren läßt sich die Wirkung steigern. Auf Grund dieser Beobachtungen versuchten sie Perniciosakranke nach vorheriger Eosininjektion mit Quarzlichtbestrahlungen zu behandeln und beobachteten Besserungen der Anämie. Ihre Arbeiten blieben nicht ohne Anklang. SEYFARTH empfiehlt zur Unterstützung der Lebertherapie gleichzeitige Quarzlichtbehandlung und ließ sogar ein mit Quarzlicht behandeltes Leberpulver herstellen.

Bei den hämolytischen Anämien dachten einige die Anämie durch die Blockierung des Reticuloendothelapparates zu beeinflussen. Solche Versuche wurden von HOLLÄNDER angestellt, ohne daß derselbe über nennenswerte Ergebnisse berichten könnte. Von intravenös verabreichtem Elektroferrol soll HITTMAYER gute Erfolge gesehen haben.

Auch dem Bilirubin wurde von manchen Autoren eine blutbildende Eigenschaft zugeschrieben. Die Versuche von JENEY, sowie VERZÁR und ZIH sprechen jedenfalls in diesem Sinne und auch die klinischen Erfahrungen von CZONICZER und MOLNÁR stehen im Einklang mit dieser Annahme. WEISS und HOLLÓS gaben Perniciosakranken Bilirubin und beobachteten eine Zunahme der Erythrocytenzahl.

Aus der Annahme ausgehend, daß die Ursache der Perniciosa ein Tryptophan- und Histidinmangel sei, gaben FONTÉS und THIVOLLE Perniciosakranken Histidin und Tryptophan in Tagesgaben von 100 bzw. 200 mg und sollen ebenso gute Erfolge wie mit Leber erreicht haben. Diese Therapie soll auch bei sekundären Anämien wirksam sein.

IX. Über Neuroregulation¹.

Von

KURT GOLDSTEIN-Berlin.

Inhalt.

	Seite
Literatur	741
I. Die Lehre von der Vagotonie — als Beispiel für die herrschende Auffassung der Neuroregulation — und die neueren klinischen und experimentellen Tatsachen .	743
II. Die Vielgestaltigkeit der Wirkung der Reizung eines einzelnen Abschnittes des vegetativen Systems und die Lehre von einem Kreislauf der Steuerungen (KROETZ)	744
III. Die Wandlung in den Anschauungen von der Funktion des Nervensystems im allgemeinen. Die Unhaltbarkeit der Lehre vom Reflexaufbau des Organismus. Die Entwicklung einer neuen Theorie von der Funktion des Nervensystems	749
IV. Der Antagonismus von Vagus und Sympathicus bei Betrachtung von dieser Theorie aus	758
V. Über die Erkenntnisweise der dargelegten Theorie. Das Wesen biologischer Erkenntnis überhaupt	763
VI. Über das Wesen der Regulation von dieser Theorie aus. Entwicklung eines biologischen Grundgesetzes. Über Gesundheit und Krankheit und die Konsequenzen der entwickelten Theorie für die Therapie	765
VII. Einzelne Beispiele zur Darlegung der Anwendung der entwickelten Theorie bei Behandlung von Problemen auf dem Gebiete des vegetativen Lebens	771
VIII. Schlußbemerkungen	772

Literatur².

- ACHELIS: Über die Umstimmung der peripheren motorischen Nerven. Pflügers Arch. **219**, 411.
— Über Umstimmung der Sensibilität. Pflügers Arch. **226**, 212.
ANDERSON: The Paralysis of involuntary muscle. J. of Physiol. **33**, 156.
BAUER, J.: Konstitution, Disposition zur inneren Krankheit, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
BERGMANN: Klinische funktionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, Teil I, S. 1062.

¹ Referat, erstattet auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1931.

² Das Literaturverzeichnis enthält auch nicht entfernt nur alle wesentlichen Arbeiten zu unserem Thema, vielmehr nur die Arbeiten der im Text namentlich angeführten Autoren, die oft mehr beispielhaft als Belege für die dargelegten Ansichten ausgewählt sind. Wegen der ausführlichen Literatur über das vegetative Nervensystem sei auf die angeführte Arbeit von KROETZ, sowie die großen zusammenfassenden Darstellungen von DRESEL, LANGLEY, LESCHKE, MÜLLER, SCHLIF, SPIEGEL u. a. verwiesen, wegen der Literatur über die neurologische Seite der Frage besonders auf die von mir zitierten Arbeiten.

- BILLIGHEIMER: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsweise des Calciums und der Digitalis. *Z. klin. Med.* **100**, 411f. (1924).
- Regulationsmechanismen des vegetativen Nervensystems. *Klin. Wschr.* **1931**, 686.
- BRÜCKE: Fortschritte in der Erkenntnis des vegetativen Nervensystems. *Naturwiss.* **1928**, 924.
- CANNON: Die Notfallsfunktionen des sympathisch-adrenalen Systems. *Erg. Physiol.* **27**, 380.
- Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses. *Amer. J. Physiol.* **89**, 84.
- DRESEL u. STERNHEIMER: Die Rolle der Lipide im vegetativen System. *Z. klin. Med.* **107**, 759, 785.
- EPPINGER u. HESS: Die Vagotonie. *Slg klin. Abh. Path. Ther.* **1910**, H. 9/10.
- FOERSTER, ALTENBURGER u. KRÖLL: Über die Beziehungen des vegetativen Nervensystems zur Sensibilität. *Z. Neur.* **121**, 139.
- GLEY et QUINQUAUD: La fonction de surrénales. La part de l'adrénaline dans la réaction vaso-motrice consécutive à l'excitation du nerf splanchnique. *Arch. internat. Physiol.* **26**, 54.
- GOLDSTEIN, KURT: Zur Theorie der Funktion des Nervensystems. *Arch. f. Psychiatr.* **74**, 370 (1925).
- Die Lokalisation in der Großhirnrinde. (Hier Literatur.) *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 10, S. 600f.
- Das psycho-physische Problem in seiner Bedeutung für ärztliches Handeln. *Ther. Gegenw.* **1931**, H. 1.
- HANSEN: Die psychische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems im Lichte der Physiologie und der Klinik. *Naturwiss.* **1928**, 931.
- HESS: Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen. *Schweiz. Arch. Neur.* **15**, 16.
- HEYER: Die Magensekretion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. *Arch. Verdgskrkh.* **27** u. **29** (1921).
- KRAUS, F. u. S. G. ZONDEK: Kurze vorläufige Mitteilung über Versuche betreffend die Rolle der Elektrolyte beim Herzschlag, die Wirkung des Kochsalzes bei Verblutung und den sog. Tonusstrom. *Klin. Wschr.* **1**, 996.
- KROETZ: Allgemeine Physiologie der auton.-nervösen Regulationen. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16, S. 1729. (Hier ausführliche Literaturübersicht.)
- LANGECKER u. WIECHOWSKI: Zur Pharmakologie des Froschherzens. *Arch. f. exper. Path.* **96** (1923, Nov.).
- LANGLEY: On inhibitory fibres in the vagus for the end of the oesophagus and the stomach. *J. of Physiol.* **23**, 407.
- and ANDERSON: The innervation of the pelvic and adjoining viscera. *J. of Physiol.* **19**, 71.
- LAPICQUE: Action des centres encephaliques sur la chronaxie des nerfs moteurs. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 46.
- LEWANDOWSKI: Über die Automatie des sympathischen Systems nach am Auge angestellten Beobachtungen. *Ber. Akad. Wiss. Berlin* **1900**, 1136.
- MAGNUS: Körperstellung. Berlin: Julius Springer 1924.
- OGIUR: A propos de l'action de l'adrénaline sur le nerf vague. *Fol. jap. pharmacol.* **6**, 423.
- PRICK u. KOLM: Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. *Pflügers Arch.* **184**, 79.
- REID-HUNT: Direct and reflex acceleration of the mammalian heart, with some observations on the relations of the inhibitory and accelerator nerves. *Amer. J. Physiol.* **2**, 395 (1899).
- Restitution*: Referate auf der Tagung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **116** (1930).
- SCHILF: Das autonome Nervensystem. Leipzig 1926.
- STÖHR, jun.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1928.
- TRENDELENBURG, P.: Pharmakologische Grundlagen der Sympathicotonieprüfung. *Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden* **1924**, 22.
- TRENDELENBURG, P.: „Hormone“, Teil I. Berlin 1929.
- WYSS: Vegetative Reaktionen bei psychischen Vorgängen. *Schweiz. Arch. Neur.* **19**, 1.
- ZIEGLER, K.: Betrachtungen zur Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 11/12.

I. Die Lehre von der Vagotonie — als Beispiel für die herrschende Auffassung der Neuroregulation — und die neueren klinischen und experimentellen Tatsachen.

M. H.! Daß die Tätigkeit der inneren Organe unter nervösem Einfluß steht, ist schon lange bekannt, und die klassischen Experimentaluntersuchungen der Physiologen und Pharmakologen haben die morphologische und zum Teil auch die funktionelle Beziehung zwischen dem Nervensystem und den übrigen Körperorganen in den Grundzügen festgelegt. Dem Kliniker ist diese Frage aber eigentlich erst durch die Arbeit von EPPINGER und HESS über die Vagotonie (1910) in den Mittelpunkt des Interesses getreten. Die Schrift ist eine Programmschrift und ruft zu einer neuen Art der Forschung auf. „Wenn man bedenkt, wie weit bereits die Pathologie des peripheren Nervensystems ausgebaut ist, muß es“, so schreiben die Autoren, „für den Arzt, der Krankheiten innerer Organe behandelt, fast beschämend wirken, wenn er sich sagen muß, daß es eine Pathologie des Nervensystems der inneren Organe kaum dem Namen nach gibt“ (S. 98). Die Arbeit ist der Anstoß zu außerordentlich fruchtbaren Untersuchungen geworden. Sie wurde aber nicht nur der Ausgangspunkt für alle Forschung über das Problem der Neuroregulation, sondern hat die Untersuchungen und Anschauungen eine Zeitlang in ganz bestimmter Richtung beeinflußt, einer Richtung, die der damals herrschenden Grundansicht vom Bau und der Funktion des Nervensystems entsprach.

Wenn ich heute vor Ihnen über Neuroregulation sprechen darf, so nicht deshalb, weil ich Ihnen besondere neue Tatsachen aus dem Ihnen im einzelnen besser bekannten Gebiete der Beeinflussung der Körperfunktionen durch das Nervensystem mitteilen könnte, sondern weil die kritische Auseinandersetzung mit dieser Grundansicht von der Funktion des Nervensystems, die mich das letzte Jahrzehnt intensiv beschäftigt hat, vielleicht auch in dem viel umstrittenen Gebiete der vegetativen Funktionen einige Klärung bringen könnte. Es soll die Hauptaufgabe meines Referates sein, diese Kritik Ihnen auseinanderzulegen und die Grundlagen einer Theorie der nervösen Funktion zu entwickeln, die meiner Meinung nach den Tatsachen mehr gerecht wird. Ehe ich aber auf die spezielle neurologische Problematik eingehe, möchte ich Ihnen einen kurzen Überblick über die Haupttatsachen und Anschauungen vom vegetativen System geben, um zunächst die Problematik darzulegen, die auf dem Gebiete des vegetativen Systems selbst vorliegt und nach einer Umgestaltung der Grundauffassungen drängt. Wenn ich dabei von den Anschauungen von EPPINGER und HESS ausgehe, so tue ich das, abgesehen davon, daß mich die erwähnte außerordentliche Bedeutung derselben dazu veranlaßt, deshalb, weil sich bei einem solchen Ausgang die vorliegende Problematik am einfachsten darlegen läßt.

Die Grundansicht von EPPINGER und HESS läßt sich kurz etwa wie folgt charakterisieren: Sympathicus und Vagus, die das vegetative Leben regulieren, stellen Antagonisten dar. Der Tonus beider, der durch humorale Einflüsse, das Adrenalin und ein hypothetisches Automin, bestimmt wird, zeigt entgegengesetzte Werte. Erhöhte Sympathicuserregbarkeit geht mit herabgesetzter Vaguserregbarkeit einher, Überempfindlichkeit für Adrenalin schließt Unterempfindlichkeit für Pilocarpin ein und umgekehrt. Normalerweise besteht

ein Gleichgewicht zwischen den Erregungen in beiden Nerven, in pathologischen Fällen eine abnorme Vagus- bzw. Sympathicusübererregbarkeit, abnormer Vagus- bzw. Sympathicustonus. Hoher Tonus in einem Gebiet schließt hohen Tonus im anderen aus. Die klinische Symptomatologie erklärt sich aus der Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der vagisch bzw. sympathisch innervierten Organleistungen.

Sowohl die *klinischen* wie die *experimentellen* Erfahrungen haben die Anschauung der Autoren nicht bestätigt. Die weiteren Beobachtungen haben nicht nur gezeigt, daß die Verhältnisse viel komplizierter liegen, vor allem aber, daß die prinzipielle Grundauffassung von der gegensätzlichen Wirkung der beiden Nervengebiete, die von den Autoren vertretene Lehre vom Waagebalken nicht aufrecht erhalten werden kann. Faßt man die Beziehungen der beiden Teile des vegetativen Nervensystems zu den verschiedenen Organen ins Auge, so weisen bei der Vagatonie keineswegs alle vom Vagus innervierten Organe Übererregbarkeitszeichen, die vom Sympathicus innervierten Zeichen der Untererregbarkeit auf. Man erkennt vielmehr in den Symptomen der einzelnen Fälle ein wechselndes Verhalten der einzelnen Abschnitte, an den einen Organen Zeichen der Untererregbarkeit des Vagus, an anderen der Übererregbarkeit, an dritten der Übererregbarkeit des Sympathicus usw. Besonders von BERGMANN¹ und seine Schule haben in zahlreichen klinischen Arbeiten dargelegt, daß eigentlich kein einziger Fall reiner Vagotonie bzw. Sympathicotonie vorzukommen scheint, daß vielmehr, wenn Erregbarkeitsänderungen vorliegen, sie sich immer in verschiedener Weise, teils in antagonistischem, teils synergistischem Sinne in beiden Nervengebieten finden, weshalb von BERGMANN von einer vegetativen Labilität, einer vegetativen Stigmatisation spricht. Ganz ähnlich kritisch hat sich unter anderen besonders auch JULIUS BAUER geäußert.

Auch die *experimentellen* Nachprüfungen haben keineswegs ergeben, daß immer, wenn der eine Nerv abnorm erregbar ist, der andere untererregbar ist, vielmehr, daß die verschiedensten Kombinationen vorzukommen scheinen. So kann z. B. beim gesunden Menschen die für den Vagotoniker so charakteristische Adrenalin-Blutdruckkurve im Sinne der Vagotonie, die Adrenalin-Blutzuckerkurve im Sinne der Sympathicotonie verlaufen. Vagatoniker können nach BAUER auf Adrenalin ebenso reagieren wie auf Pilocarpin, und umgekehrt findet man bei sympathicotonischen Symptomen wie Hypo- oder Achlorhydrie oder alimentärer Glykosurie nicht selten intensive Pilocarpinreaktion. Es sind eine Fülle von Arbeiten erschienen, die dartun, daß die überwiegende Mehrzahl der Menschen mit übererregbarem vegetativen Nervensystem diese *Übererregbarkeit sowohl dem Pilocarpin wie dem Adrenalin gegenüber aufweist*.

II. Die Vielgestaltigkeit der Wirkung der Reizung eines einzelnen Abschnittes des vegetativen Systems, und die Lehre von einem Kreislauf der Steuerungen (KROETZ).

Sehen wir aber ganz davon ab, ob die Tatsachen berechtigen, von Vagatonie und Sympathicotonie zu sprechen. *Die Lehre von einer antagonistischen Wirkung*

¹ Siehe hierzu die zusammenfassende Darstellung im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Klinische funktionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems.

zweier isolierter Nervengebiete ist durch die Vielgestaltigkeit *erschüttert*, die die neuen Lähmungs- und Reizversuche am autonomen Nervensystem ergeben haben. Die Lehre stützt sich wesentlich auf die Ergebnisse der pharmakologischen Methode. Diese ist aber schon an sich, wie P. TRENDELENBURG in einem sehr klaren Referat auseinandergesetzt hat, höchst problematisch. Kaum ein Versuch einer Analyse mit pharmakologischen Methoden kann nach TRENDELENBURGs Ansicht zu einem einwandfreien Ergebnis führen. „Eigentlich“, schreibt er, „lassen sich zur Zeit nur 2 Zustände am gesamten autonomen System, nämlich die Größe der auf den parasympathischen Bahnen der Peripherie zufließenden Erregungen durch den Atropinversuch und die Höhe der Erregbarkeit der Sympathicusperipherie durch den Adrenalinversuch exakt messen“. Wir sind heute trotz sehr vieler weiterer Untersuchungen nicht nur nicht wesentlich weiter, sondern eine eindeutige Beurteilung der Wirkung eines Reizes ist wegen der Fülle der für die Reizwirkung als maßgebend erwiesenen neuen Faktoren fast unmöglich geworden. Einige dieser Faktoren seien hier kurz angeführt:

Wir wissen, daß *Loslösung* der autonom innervierten Organe vom Zentralorgan, von den zugehörigen Ganglien, zu veränderter, besonders quantitativ verstärkter Reaktion führt. Der vom oberen Halsganglion abgetrennte Dilator pupillae antwortet auf Adrenalin mit stärkerer Dilatation als der intakte (LEWANDOWSKI u. a.). Entfernung des Ganglion ciliare führt zu Pupillerverengerungen auf der operierten Seite (ANDERSON). Bei Vagusdurchschneidung kommt es (nach OGIU) zu erhöhter Ansprechbarkeit des Herzens auf Acetylcholin. Und anderes mehr.

Eine Veränderung der Reizwirkung findet aber nicht nur bei einer Veränderung der Beziehungen zum Zentralorgan, sondern zu den *verschiedensten anderen Vorgängen im Organismus* statt. So wird die Reaktion z. B. von der Situation bestimmt, in der sich das *Erfolgsorgan* befindet. Vagusreizung wirkt bei offener Kardia im Sinne der Verengerung, bei geschlossener im Sinne der Erschlaffung (LANGLEY), der schwangere Uterus reagiert auf Hypophysin entgegengesetzt wie der nichtschwangere (LANGLEY und ANDERSON). Sympathicusreizung erhöht den Tonus des Magens, wenn der Muskel schlaff, erniedrigt ihn, wenn er zusammengezogen ist. Ähnliches zeigt die Adrenalinreizung am Herzen, an der Harnblase usw.

Diese Variationen der Reizwirkung treten nicht nur in Abhängigkeit vom morphologischen Zustand des Erfolgsorgans auf, sondern auch in Abhängigkeit von *humoralen Zuständen*. Wir dürfen heute ja annehmen, daß die Wirkung der Erregung des Sympathicus oder Vagus auf die Erfolgsorgane auf dem Wege über humorale Vorgänge, die sich bei der Erregung an der Peripherie abspielen, zustande kommt, sei es, daß man diese im Sinne eines chemischen Übertragungstoffes, etwa eines Vagus- bzw. Sympathicusstoffes, oder als Stoffwechselprodukte der physiologischen Tätigkeit der Organe selbst, etwa des Herzens, auffaßt, oder, wie FR. KRAUS und S. G. ZONDEK, sich die Sympathicus- bzw. Vaguswirkung im Sinne eines Heranbringens von Kalium bzw. Calcium zur Grenzflächenmembran denkt. So ist es verständlich, daß humorale Situationen ähnlich verändernd wirken wie grobmorphologische Zustände des Erfolgsorgans. In diesem Sinne wirkt z. B. schon Vorbehandlung mit dem gleichen Mittel. Der der Sympathicuserregung entsprechende chemische Synergist, das Adrenalin, beeinflußt den Endapparat so, daß weitere Adrenalineinwirkung

die erste Wirkung bis in die Umkehr verwandeln kann. Nach Vorbehandlung eines Organs etwa des Froschherzens mit Acetylcholin, das dem parasymphathischen Übertragungstoff nahesteht, wirkt nach PICK und KOLM Adrenalin jetzt im Sinne der Parasympathicuswirkung. Der parasymphathische Endapparat spricht also jetzt auf das sympathische Adrenalin an. Es scheint, daß die Reizung eines Endapparates ihn auch für die nichtspezifischen Mittel, ja für sonst entgegengesetzt wirkende empfindlich macht. PICK und KOLM sprechen von einer Verschiebung der Reizwirkung nach dem Orte der höheren Erregbarkeit. Nun ist es aber nicht eine einfache Verschiebung des spezifischen Reizes, sondern eine direkte Umkehr der Reizwirkung. Man könnte also höchstens von einer qualitativen Verschiebung sprechen. Das macht aber die spezifische Beziehung der Gifte zu bestimmten Nerven bzw. die spezifische Wirkung der Nervenreizung überhaupt höchst problematisch. Eine entsprechende Auffassung legt die Wirkung des an sich zur Pulsverlangsamung führenden Calciums in pulsbeschleunigendem Sinne bei Aorteninsuffizienz nahe, die ja wohl dadurch zustande kommt, daß, wie FRIEDR. KRAUSS darlegte, hierbei eine erhöhte Sympathicuserregbarkeit vorliegt. Es gibt noch eine ganze Fülle anderer Tatsachen, die gegen eine Spezifität in der alten Art der Auffassung sprechen, Tatsachen, die gewöhnlich unter dem Namen der *Umkehrwirkungen* bezeichnet werden. Noch weniger wie das Adrenalin wirkt unter allen Umständen das Pilocarpin in gleichem Sinne. Während das Pilocarpin ein Vagusreizmittel ist, kann es, wie besonders SCHILF betont hat, auch im Sinne der Reizung des Sympathicus wirken. Das Ergotoxin, das gewöhnlich einen Blutdruckanstieg hervorruft, führt nach Vorbehandlung mit genügenden Mengen des gleichen Mittels zu einer Senkung des Blutdrucks, und die Sympathicusreizung senkt jetzt auch den Blutdruck. Nach Vorbehandlung mit Nicotin bewirkt Vagusreizung Beschleunigung des Herzschlages. Und anderes mehr.

Noch komplizierter werden die Verhältnisse, ja unübersehbar, wenn wir die weiteren humoralen Faktoren berücksichtigen, die die Erregbarkeit des einen oder anderen Abschnittes des autonomen Systems beeinflussen. Zahllose Experimente liegen hier vor. Wir können auf sie auch nicht im entferntesten eingehen, sondern nur kurz auf die hauptsächlichsten Faktoren, die sich hier von Bedeutung erwiesen haben, hinweisen.

Neben den Lokalhormonen (BRÜCKE), die ihre Wirkung ausschließlich in der Nähe ihrer Bildungsstätte am Nerven zu entfalten scheinen, kommen die Fülle der Fernhormone in Betracht, von denen wir besonders das Adrenalin schon herangezogen haben, daneben andere Inkrete verschiedenster Drüsen und weiter Organsäfte vieler, ja vielleicht aller anderen Organe. Dem Hypophysenhinterlappenextrakt wie dem Thyroxin wird eine sensibilisierende Wirkung für Adrenalin zugeschrieben. Die Adrenalinwirkung kann durch Leber-, Lungen-, Nieren-, Thymus- usw. Auszüge gehemmt werden. Körpereigene Eiweißstoffe, Abbauprodukte des Eiweiß wie etwa die Lipoide, sind von großer Bedeutung für die Erregbarkeit. Letzteren wird von DRESEL und STERNHEIMER eine grundlegende Rolle bei der Funktion der autonomen Endapparate zugeschrieben, das Cholesterin-Lecithingemisch der Zellgrenzschicht scheint von größter Wichtigkeit für die autonomen Nervenwirkungen zu sein. Wir wissen, welche Bedeutung der Cholesterinämie als Moment für die essentielle Hypertonie zuzukommen scheint. Es hat sich weiter gezeigt, daß die sensibilisierende

Wirkung des Adrenalins bei Cholesterinämie von der Reaktion abhängig ist, sich nur in neutralem und saurem Milieu findet. Das führt uns schließlich zu der großen Bedeutung, die dem *jonalen Zustand* für die autonome bzw. sympathische Wirkung in immer erhöhterem Maße zuerkannt wird. Es herrschen hier allerdings grade sehr große Meinungsverschiedenheiten, so daß der Fernerstehende sich über die wirklichen Verhältnisse kaum ein Urteil erlauben kann. Immerhin scheint an einer entgegengesetzten Wirkung des Calcium und Kalium kaum ein Zweifel, wenn auch die bekannte These von S. G. ZONDEK, die die Kaliumwirkung, Sympathicus- und Adrenalinwirkung einerseits, Calciumwirkung, Parasympathicuswirkung und Acetylcholinwirkung andererseits gleichstellt, keine allgemeine Anerkennung gefunden hat. Es ist bei der Beurteilung der verschiedenen Resultate auch hier zu beachten, daß auch die jonale Situation eben nur *ein* Moment unter vielen darstellt. Wenn FR. KRAUSS und S. G. ZONDEK für die Funktion die Herstellung eines bestimmten Gleichgewichtes zwischen Elektrolyt und kolloidalen Teilchen fordern, so ist nach ihnen auch das Grenzflächenpotential, das den für die Tätigkeit so wichtigen kolloidalen Zustand der Zellen beeinflußt, von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängig, von der Membran, dem Salzelektrolyt, den Hormonen, den Giften usw. und schließlich dem vegetativen Nervensystem. Und diese einzelnen Momente beeinflussen sich schließlich ja alle gegenseitig. Aus der Fülle der beim Lebensvorgang wirksamen Faktoren und ihrer gegenseitigen Beziehungen, die, je vielseitiger die Untersuchungen gestaltet werden, sich um so vielfältiger erweisen, sei ferner die *Rückwirkung der peripheren Vorgänge und Faktoren auf die nervösen Zentren* hervorgehoben. Damit wird der Kreis, bei dessen Betrachtung man vom Nerven ausgegangen ist, im nervösen Zentrum wieder geschlossen. Wir kennen die Rückwirkung teils auf dem Wege afferenter nervöser Erregungen, besonders bekannt bei der Atmungsregulation, teils in physikalischer Form, wie etwa bei der Wärmeregulation und besonders die chemische Rückwirkung, die bei Kreislauf, Atmung, Stoffwechselforgängen eine große Rolle spielt.

Schließlich ist noch auf die *Beziehungen zwischen dem vegetativen und dem animalischen Geschehen* im besonderen dem *seelischen* Geschehen hinzuweisen. Es wird immer deutlicher, worauf besonders BRÜCKE aufmerksam gemacht hat, daß wahrscheinlich sämtliche Gewebe unseres Körpers, nicht nur die sog. Eingeweide, unter vegetativem Einfluß stehen; wir wissen es von der Muskelkontraktion, vom Muskeltonus, vom Muskelstoffwechsel, auch von den sensiblen Rezeptoren. Bei pharmakologischer Beeinflussung des vegetativen Systems fand man Veränderungen der Chronaxie der peripheren sensiblen Apparate (FOERSTER, ALTENBURGER und KROLL). Ähnliches fand sich bei Veränderungen des Wasser- und Wärmehaushaltes (ACHELIS). Auch die animalen Zentren stehen wohl unter dem Einfluß vegetativer Vorgänge, wie sie ihrerseits diese beeinflussen. Nach Durchschneidung des Vagus oder Halssympathicus hat man Veränderungen der Chronaxie in den Rindenfeldern (LAPICQUE u. a.) gefunden, andererseits kommen bei Rindenläsion — besonders die Erfahrungen an Rindenverletzten im Kriege haben mir das eindringlich gezeigt — Veränderungen des Blutdrucks, des Pulses, der Trophik, des Blutbildes, der Pupilleninnervation usw. zur Beobachtung.

Die neuere Forschung hat eine außerordentliche Fülle von Tatsachen aufgedeckt, die eine weitgehende *Wechselwirkung zwischen vegetativem System und*

seelischen Vorgängen erkennen lassen, auf die ich hier nur hinzuweisen brauche. Daß unser gesamtes seelisches Leben außerordentlich vom vegetativen Leben aus mitbestimmt wird, bedarf kaum der Erwähnung. Die außerordentliche Beeinflußbarkeit der vegetativen Leistungen von den seelischen haben zahlreiche Untersuchungen, von neueren besonders die von HANSEN, HEYER, HESS, v. WYSS, BERGMANN u. v. a. hinreichend erwiesen. Besondere Hervorhebung verdient die Tatsache, daß eine solche Beziehung keineswegs nur für affektive seelische Vorgänge gilt, sondern daß auch die bewußte Sensibilität, ja die Bereitschaft zu psychischen Leistungen ganz allgemein sich immer mehr in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem erweist. In letzterer Hinsicht sei besonders auf die Untersuchungen von W. R. HESS über die Beeinflussung des Wachseins von vegetativen Schichten des Nervensystems hingewiesen.

Schon dieser kurze Überblick über die das vegetative Geschehen bestimmenden Momente, der keineswegs alle in Betracht kommenden erschöpft, — wir werden später noch andere kennen lernen — ergibt, daß die *Isolierung eines einzelnen Momentes als bestimmend für die Reizwirkung kaum mehr möglich erscheint*. Daß dies so oft nicht offenbar wird, liegt daran, daß bei den Spezialuntersuchungen gewöhnlich einzelne Vorgänge herausgehoben werden und ihre Abhängigkeit gelöst von anderen betrachtet wird. Unter diesen Umständen gibt es wirklich — aber auch nur unter ihnen — konstante Resultate.

Vor allem scheint bei so vielen beinahe unübersehbaren Variationsmöglichkeiten eigentlich *gar nicht mehr die Möglichkeit* gegeben, von einem *normalen Vorgang und seinen Abwandlungen, von normalen Wirkungen und Umkehrwirkungen* zu sprechen. Was wir vor uns haben ist eine Fülle von verschiedenen Abläufen, von denen keiner als der normale einen Vorzug vor den anderen zu haben scheint. Jeder dieser verschiedenen Abläufe betrifft irgendwie alle die im Experiment getrennten einzelnen Faktoren; sie stehen ja alle in gegenseitiger Abhängigkeit voneinander. *Wie dürfen wir da noch von einzelnen Apparaten mit einzelnen Funktionen* und irgendeiner Ordnung in dem Sinne, daß der *eine den anderen reguliert, sprechen?* Eine Betrachtung, die den nervösen Apparat und die Körperorgane als an sich isolierte Teile des Organismus gegenüberstellt und nur eine Beeinflussung der vegetativen Vorgänge vom Nervensystem im Sinne einer Neuroregulation vorsieht, kann den neuen Tatsachen gewiß nicht mehr gerecht werden. Auch mit der Annahme einer chemischen Korrelation der Teile *außer* der nervösen Koordination, wie *Ebbecke* meint, wird man sich nicht genügen lassen können.

Diese Erkenntnis hat Autoren mit überschauendem Blick veranlaßt, von einem großen einheitlichen vegetativen System zu sprechen (F. KRAUS und S. G. ZONDEK) „*einem System*“, wie KROETZ es ausdrückt, „*in dem sich ein Kreislauf von vegetativen Steuerungen vollzieht, in dem kein Ende abzusehen ist*“ (l. c., S. 1821).

Eine solche Charakterisierung ist die *notwendige Konsequenz*, wenn man von den durch das isolierende Experiment festgestellten Einzeltatsachen allein ausgeht und sie in einen Zusammenhang bringen will. Die Annahme eines *Kreislaufs von Steuerungen* kann aber, will man wirkliches Geschehen verstehen, *nicht befriedigen*. Doch soll darauf erst später näher eingegangen werden. Es kam mir zunächst nur darauf an, die Problematik an dem dem Internisten vertrauten Material aufzuzeigen. Ihre Lösung will ich an der Hand von

Tatsachen versuchen, die meinem speziellen Arbeitsgebiet angehören. Es wird sich hierbei erweisen, daß hier dieselben Probleme vorliegen, und daß aus der Klärung dieser auch auf manche Tatsache aus der Lehre vom vegetativen System neues Licht fallen kann und manche strittige Frage von da aus geklärt werden dürfte.

III. Die Wandlung in den Anschauungen von der Funktion des Nervensystems im allgemeinen. Die Unhaltbarkeit der Lehre vom Reflexaufbau des Organismus. Die Entwicklung einer neuen Theorie von der Funktion des Nervensystems.

Nach den Grundanschauungen der klassischen Physiologie des Nervensystems und der sich ihr völlig anschließenden klassischen Neurologie soll das Nervensystem aus selbständigen miteinander nur sekundär verbundenen Apparaten mit bestimmten einzelnen Leistungen bestehen. Diese Apparate werden wie der Ablauf der Leistungen nach dem Schema des Reflexes gedacht. Die Einwirkungen, denen der Organismus ausgesetzt ist, erscheinen für diese Anschauung als eine Summe von Reizen, auf die der Organismus in gesetzmäßiger Weise reagiert, weil jeder Reiz einen bestimmten, immer gleichen Vorgang im Nervensystem anregt, der auf fixierten Bahnen verläuft. Es gilt als das Ziel, das Verhalten des Organismus in solche Teilvorgänge zu zerlegen, die sich als gesetzmäßige, unzweideutige Einzelreaktionen auf bestimmte Reize auffassen lassen. Um sie möglichst exakt herauszuarbeiten, setzt man den Organismus Einzelreizen aus, und sucht auch sonst die Bedingungen so zu gestalten, daß der einem Reiz entsprechende Vorgang möglichst isoliert abläuft. Dieses Prinzip ist eigentlich ideal nur dann durchzuführen, wenn man den Teil des Organismus, den man untersuchen will, aus dem ganzen Organismus löst. Und so wird das *zerstückelnde, isolierende Experiment die ideale Erkenntnisgrundlage für diese Anschauung*. Wo ein solches Vorgehen nicht möglich ist, sucht man wenigstens die Bedingungen so einzurichten, daß ein Teil des Nervensystems *relativ isoliert* vom übrigen Nervensystem in Tätigkeit gesetzt wird. Diesem isolierenden Vorgehen verdanken wir die Kenntnisse der Reflexe, der Trennung von Sensibilität und Motilität, von sog. Agonisten und Antagonisten usw., aber auch die Kenntnis der meisten Tatsachen auf dem Gebiete des vegetativen Systems, so die Lehre vom Antagonismus von Vagus und Sympathicus, der spezifischen Wirkung bestimmter Drüsen mit innerer Sekretion, bestimmter Säfte usw.

Da das Nervensystem aus lauter getrennten Apparaten bestehen soll, so kann es für diese Anschauung keinen wesentlichen Unterschied ausmachen, ob diese Apparate isoliert oder im Verbands des Ganzen arbeiten. So glaubte man, die bei dem zerstückelnden Verfahren festgestellten Reaktionen als *die* Leistungen des betreffenden Gebietes auch im Verbands des ganzen Organismus betrachten zu dürfen. Es sind allerdings schon lange Tatsachen bekannt, die an dieser Grundannahme hätten Zweifel erregen müssen. Es erwies sich in zunehmendem Maße als unrichtig, daß die Reaktionen bei gleichem Reiz immer die gleichen sind; es entging auch nicht der Beobachtung, daß bei *wechselnder Situation die Reaktionen sogar sehr verschieden ausfallen können*. Ich möchte dafür nur einige Beispiele anführen. Isoliert man z. B. nach dem Versuch

von UEXKÜLL den einen Arm eines Seesternes und läßt ihn nur in Beziehung zum zentralen Nervenring, so erhält man, wenn der Arm auf einer horizontalen Fläche ruht, so daß beide Seiten sich etwa im gleichen Spannungszustand befinden, bei Reizung des der jeweiligen Seite entsprechenden Nerven eine Ausbiegung nach der Reizseite. Hängt man den Arm so am zentralen Ende auf, daß er herabhängt, die *eine Seite also stärker gedehnt* wird als die andere, so erfolgt jetzt, ganz gleich, welchen Nerven man reizt, gewöhnlich ein *Ausschlag nach der gedehnten Seite*. Die Wirkung des Reizes ist also keineswegs durch die anatomische Anordnung des Nervensystems absolut garantiert, sondern wird durch den jeweiligen *Zustand des Erfolgsorgans* mitbestimmt.

Man schloß aus diesen und ähnlichen Befunden, daß der Zustand der Körperperipherie auf die Erregbarkeitsverteilung im Zentralnervensystem zurückwirke, und nahm speziell nach UEXKÜLL einen Einfluß der Dehnung der zugehörigen Muskulatur auf die Erregbarkeitsverteilung im Zentrum an. Eine solche Anschauung, die an sich schon kaum mit der üblichen Auffassung vom Reflex vereinbar war, reicht aber nicht aus zur Erklärung weiterer Tatsachen, die dartun, daß nicht nur der Zustand der zugehörigen Peripherie, sondern eigentlich *jede anderweitige Veränderung am Organismus die Wirkung eines Reizes modifiziert*. Während beim normalen Kratzreflex des Rückenmarkshundes das gleichseitige Hinterbein an der Stelle des Reizes kratzt, verändert sich das Kratzen, wenn man die betreffende Extremität in Streck- und Abductionstellung bringt oder wenn man das Tier an einer Seite berührt. Das Tier kratzt dann mit dem nicht gestreckten Bein bzw. mit dem der berührten Seite entgegengesetzten Bein (vgl. hierzu besonders MAGNUS). Untersucht man einen Kranken, der in der typischen Rückenlage das sog. BABINSKISCHE Phänomen aufweist, bei gebeugtem Knie oder in Bauchlage oder bei Lage des Kopfes nach einer Seite, so kann das Phänomen völlig verschwinden und auf die Reizung der Fußsohle ein normaler Plantarreflex eintreten. Solche Beispiele von „Reflexwandel“, bzw. Reflexumkehr ließen sich zahlreiche anführen, ja es lassen sich eigentlich fast bei jedem Reflex Bedingungen schaffen, unter denen sie auftreten.

Ergeben sich hier verschiedene Reaktionen unter dem Einfluß bestimmter anderer einzelner Vorgänge am Organismus, so können wir weiter immer wieder den *Einfluß der Einstellung des gesamten Individuums* bzw. den *Einfluß des Gesamtzustandes des Organismus* auf den Ausfall der Reaktion beobachten. Wir sehen die Stärke des Patellarreflexes wechseln je nach der „Aufmerksamkeits-einstellung“; man sagt gewöhnlich, der normale Reflex werde durch die Aufmerksamkeitshinwendung gehemmt, aber nur bei einer ganz bestimmten Art der Aufmerksamkeitshinwendung wird der Reflex schwächer. Wie HOFFMANN und KRETSCHMAR gezeigt haben, kann er unter anderen Umständen auch verstärkt werden.

Wir haben durch MAGNUS die sog. Halsreflexe kennengelernt, deren Wirkung eine feste Bindung bestimmter Kopfstellungen mit bestimmten Gliederstellungen bedingt. Wir finden diese Beziehungen bei Kranken gelegentlich sehr ausgesprochen. Dreht man bei solchen Kranken den Kopf nach einer Seite, so tritt eine ganz bestimmte Gliederstellung von eventuell nicht zu überwindender Stärke ein. Beobachtet man solche Kranke im Leben, so sieht man sofort, daß unter bestimmten Gesamtaufgaben, die andere Beziehungen zwischen Kopf und Gliedern erfordern, diese ganz entgegengesetzt zu dem

vorigen Verhalten mit der gleichen Promptheit wie der Reflex in Erscheinung treten. Der Reflex ist unter dieser Gesamteinstellung anscheinend gar nicht vorhanden.

Bei Kranken mit postencephalitischem Parkinsonismus trifft man oft eine so schwere Rigidität und Akinese, daß der Kranke bei der Aufforderung dem Arzte die Hand zu geben, diese nur ganz langsam und unter sichtlich großer Anstrengung zu heben vermag, wobei der ganze übrige Körper steif und ausdruckslos bleibt. Derselbe Kranke fängt prompt einen ihm zugeworfenen Ball, wirft ihn wieder zurück, und er vermag dieses Spiel mit gar nicht besonders verlangsamten und mit geschickt abgepaßten Bewegungen nicht nur des Armes, sondern auch mit völlig entsprechenden Bewegungen des ganzen Körpers fortzusetzen.

Man pflegt diese Variationen der Erscheinungen auf verschiedene Weise zu erklären, so etwa, indem man annimmt, daß je nach der Mitwirkung anderer Reize der Reiz immer anders *geschaltet* wird, so etwa bei der Variation des Kratzreflexes. Ist aber mit der Annahme derartiger Umschaltungen die Theorie von den voneinander getrennten Apparaten nicht eigentlich schon verlassen? Hat es dann überhaupt noch einen Sinn von einem bestimmten Reflexbogen als Grundlage der einen Erscheinung, eben „des Reflexes“, zu sprechen? Ist denn für diesen typischen Reflex nicht ebenso eine bestimmte Schaltung notwendig? Wodurch ist denn der eine von dem anderen Vorgang ausgezeichnet, so daß man für ihn allein den festgefügteten Reflexbogen annehmen zu müssen sich berechtigt glaubt? — Oder man nimmt an, daß der verschiedene Ablauf durch eine *Hemmung* oder *Förderung* des Reflexes zustande kommt. Wie kommen wir aber dazu, etwa den gesteigerten Reflex bei Pyramidenbahnläsion als enthemmteten zu bezeichnen? Noch nie ist nachgewiesen worden, daß es wirklich Apparate und Bahnen gibt, deren Leistung eine solche Hemmung ist. Nachgewiesen ist immer nur eine Veränderung einer vorher bestehenden Leistung durch Reizung oder Ausschaltung bestimmter anderer Teile des Nervensystems, wobei *gar nicht zu sagen ist, welche von den beiden Leistungen denn die normale und welche die veränderte, die „gehemmte“ ist*. Und scheint es nicht viel unvoreingenommener, einfach von zwei verschiedenen Leistungen unter verschiedenen Bedingungen zu sprechen und zu versuchen, die jeweilige Leistung aus den jeweiligen Bedingungen zu verstehen? Kann es nicht vielleicht zu der Annahme typischer Reflexe einfach dadurch gekommen sein, daß man die Reflexe immer in einer gleichen Situation untersucht hat und deshalb selbstverständlich immer einen bestimmten gleichen Effekt erzielt hat? Und beruht nicht vielleicht die ganze Annahme der isolierten festgefügteten anatomischen Apparate und der dadurch bestimmten Erregungsabläufe nur darauf, daß die unter bestimmten Untersuchungsbedingungen gefundenen Effekte in unseren Vorstellungen eine solche Überwertung erlangt haben, daß man sie als „die“ Reflexe betrachten zu können glaubte und zur Erklärung der Abweichungen lieber zu den verschiedensten, an sich durch nichts bewiesenen Hilfhypothesen griff, ehe man die lieb gewordene Theorie von den Reflexen aufgab?

Aber nicht allein die erwähnten Tatsachen müssen an der Reflexhypothese irremachen. Es gelingt tatsächlich überhaupt nicht, *irgendein Verhalten des Organismus von ihr aus wirklich zu verstehen*. Immer ist es notwendig, noch

besondere zentrale Instanzen anzunehmen, die auf diese Reflexe einwirken, sie regulieren, die Schaltungen bewirken, das Verhalten der antagonistischen Einzelleistungen gegeneinander abwägen und bestimmen usw. Und immer erhebt sich dann die Frage, wer schaltet, wer dirigiert, wer reguliert? Und dann muß man zu Vorstellungen greifen, wie etwa zu der einer Rückenmarksseele wie PFLÜGER oder der einer integrativen Funktion wie SHERRINGTON, oder man verlegt diese Direktion in besondere Zentren der Hirnrinde, denen man eine dirigierende Funktion zuschreibt, oder in neuerer Zeit in Stammteile des Gehirns als die Zentren der Triebe oder — wie mehr psychologisch eingestellte Forscher — in ein Ich oder Es. Immer schwebt über dieser Zentralstelle ein mystisches Dunkel, das in neuerer Zeit nicht selten durch vitalistische Vorstellungen — scheinbar — zu erhellen versucht oder durch den Begriff der Zweckmäßigkeit vertuscht wird. Wir müssen alle diese Vorstellungen ablehnen. Sie sind nur notwendig, weil man vom Reflex ausgeht, und werden, wie wir sehen werden, mit der hier vertretenen Anschauung, daß jede *Reaktion auf einen Reiz die Leistung des ganzen Organismus* ist, überflüssig.

Die unbefangene Betrachtung der Erscheinungen lehrt schon bei der üblichen Auslösung der sog. Reflexe, daß die Reflextheorie insofern nicht den Tatsachen entspricht, als sie von *umschriebenen Reaktionen* ausgeht, die tatsächlich *niemals* vorliegen. Je mehr wir namentlich unter natürlichen Bedingungen die Reizwirkung beobachten, um so mehr sehen wir, daß *jeder Reiz Veränderungen in den verschiedensten Teilen des Organismus, ja wir können wohl sagen im ganzen Organismus* erzeugt. Kein Teil des Organismus bleibt von der durch einen Reiz gesetzten Veränderung unberührt. Das ist darin begründet, daß der Organismus, im besonderen das Nervensystem, ein Ganzes darstellt, jede Reaktion auf einen Reiz der Ausdruck einer *Auseinandersetzung des ganzen Organismus* mit den aus der Umwelt auf ihn eindringenden Reizen ist. Es würde zu weit abführen, den Beweis für diese Anschauung hier zu liefern. Ich möchte in dieser Hinsicht auf frühere Arbeiten verweisen¹, hier nur besonders betonen, daß die anatomische Voraussetzung für sie, der *Netzwerkcharakter des Nervensystems*, auch für das vegetative Nervensystem gegeben ist. Besonders nach den Untersuchungen von STÖHR jun. erscheint es kaum ein Zweifel, daß das sympathische Nervensystem ein geschlossenes System von syncytialem Charakter darstellt; im parasympathischen Nervensystem verlaufen die Nerven allerdings isoliert, aber es bestehen auch hier lebhafteste Faserbeziehungen mit den Geflechten des sympathischen Systemes, und STÖHR ist geneigt anzunehmen, daß „die Gesamtkonstruktion des vegetativen Nervensystems letzten Endes doch als eine Netzbildung, mithin als ein Syncytium von gewaltigen Ausmaßen zu betrachten ist“.

In diesem einheitlichen Apparat des Nervensystemes ist die durch einen Reiz gesetzte Veränderung *nicht überall gleichartig*. Sie ist zunächst in der Nähe des Reizansatzes stärker als in entfernteren Teilen. Wir nennen das „*räumliche Nahewirkung*“. Neben dieser gibt es eine „*funktionelle Nahewirkung*“. Sie wird durch die größere oder geringere Adäquatheit des Reizes zu bestimmten Abschnitten des Organismus bestimmt. Das Auge ist besonders aufnahmefähig für „optische“ Strahlungen, das Ohr für akustische. Allgemein ausgedrückt:

¹ Siehe besonders Handbuch für normale und pathologische Physiologie, Bd. 10, S. 642f.

In einer bestimmten Reizart besonders angepaßten Teilen kommt es durch diese zu einer stärkeren Veränderung als in den weniger angepaßten; aber sie *fehlt in diesen nicht*, höchstens nur scheinbar, indem die Wirkung nicht so stark ist, daß sie immer nachweisbar ist. Unter geeigneten Bedingungen läßt die Wirkung sich dann gewöhnlich doch nachweisen. Solche, einem Reiz adäquate funktionell gleichartige Teile brauchen nicht etwa örtlich zusammenzuliegen, sondern können über weite Abschnitte des Nervensystems ausgebreitet sein. Ein irgendwo ansetzender Reiz kann sich so an sehr verschiedenen weit voneinander entfernten Stellen wirksam erweisen, während örtlich näherliegende Teile anderer Funktion relativ unberührt bleiben können. Auch in einem großen funktionell zusammengehörigen Systemteil wird die Veränderung nicht überall gleich stark und gleichzeitig sein, sondern als Folge der örtlichen Nahewirkung in ihren dem Reiz räumlich näheren Teilen eher und stärker als in den dem Reiz fernen zur Wirkung kommen. Wir können so Nahewirkungen verschiedenen Grades unterscheiden, wobei der Grad der Wirkung einerseits durch die mehr oder weniger größere örtliche Nähe zum Reizansatz, andererseits durch die größere oder geringere Adäquatheit des Systemteiles zum Reiz bestimmt wird. Die funktionelle Nahewirkung gründet sich auf das Vorhandensein bestimmter Strukturen. Eine Erklärung der Entstehung dieser Strukturen kann hier nicht gegeben werden. Die Frage nach ihrer Entstehung ist einerseits mit der nach der Entstehung der Arten, nach der Entstehung bestimmt gestalteter Wesensformen überhaupt verknüpft, andererseits mit der Frage nach der besonderen Gestaltung, die der Organismus durch die Erfahrung erfährt¹. Der normalen Struktur entsprechen die im allgemeinen außerordentlich ähnlichen Leistungen. Dem Vorgang im Naheteil des Organismus entspricht das, was wir gewöhnlich die Reaktion auf den Reiz nennen: eine bestimmte Einzelhandlung, ein bestimmtes Erlebnis, ein bestimmter Verdauungsvorgang, eine bestimmte Einstellung des Herzschlages oder der Atmung usw.

Die Veränderung des Organismus durch einen Reiz ist aber durch die Betonung der besonderen *Erregungsgestaltung im Naheteil* noch nicht genügend charakterisiert; ebensowenig wie die Reaktion nicht durch das, was uns als wesentlich an der Leistung, als Lösung der durch den Reiz gestellten Aufgabe erscheint. Auch der übrige Organismus, der Fernteil, ist nicht ohne Reaktion, sondern befindet sich bei einem bestimmten Reiz in einem bestimmten Erregungszustand, was wiederum in bestimmten Erscheinungen zum Ausdruck kommt, die wir nur deshalb wenig beachten, weil sie nicht in direkter Beziehung zur Lösung der momentanen Aufgabe stehen. So ist jede Bewegung eines Körperteiles begleitet von einer bestimmten Veränderung der Lage, der Stellung des übrigen Körpers. Beim Hervortreten einer bestimmten Stelle unseres Wahrnehmungsfeldes auf einen Reiz hin verändert sich gleichzeitig — die aktuelle Wahrnehmung stützend — das ganze Wahrnehmungsfeld. Wir dürfen annehmen, daß gleichzeitig mit jeder Naheveränderung, die wir in diesem Zusammenhang *Vordergrundvorgang* nennen, eine ihr angepaßte Veränderung im übrigen System einhergeht, die wir den *Hintergrundvorgang* nennen. Der Hintergrundvorgang ist dem Vordergrundvorgang in gewissem Sinne entgegengerichtet und ist nicht nur für die Erhaltung des Gleichgewichts im System notwendig — ohne sie

¹ Siehe hierzu meine Darlegungen in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 651.

würden wir etwa bei seitlicher Hebung eines Armes umfallen usw. —, sondern auch für die exakte Ausführung der im Moment erforderlichen Leistung selbst, der Wirkung des Vorganges im Naheteil¹. Die Leistungen des Organismus sind um so prompter, um so mehr der Aufgabe, dem Reiz entsprechend, je präziser sich das Verhältnis zwischen Vordergrundvorgang und Hintergrundvorgang gestaltet. Was Vordergrund, was Hintergrund wird, wechselt dauernd und ist von der Aufgabe, die der Organismus jeweilig zu erfüllen hat, bestimmt. Bald steht eine Handlung, eine Wahrnehmung, bald Verdauung, bald Atmung im Vordergrund usw. Der auf eine Reizeinwirkung zustande kommende Vordergrund-Hintergrundvorgang wird nun natürlich nicht nur von dem einen Reiz, den wir gerade im Auge haben, sondern auch von *allen anderen gleichzeitig einwirkenden Reizen* bestimmt und von der *Situation, in der der Reiz den Organismus trifft*, vom jeweiligen Gesamtzustand des Organismus. So wird es verständlich, daß es bei Veränderung der Situation des Erfolgsorganes zu verändertem Effekt beim gleichen Reiz kommt, daß die Lage des Gliedes, der Dehnungszustand, Berührungsreize an anderen Stellen usw. auf den Ausfall der Reaktion von Bedeutung sind. Zur Erklärung dieser verschiedenen Wirkungen bedürfen wir nicht der Annahme verschiedener Schaltungen, Hemmungen usw., sondern sie erklären sich einfach dadurch, daß ein bestimmter Reiz in einer bestimmten Situation eine bestimmte, in anderer eine andere Wirkung haben wird und unsere Aufgabe besteht darin, die jeweilige Wirkung aus der jeweiligen Situation zu verstehen.

Fassen wir bei der Beurteilung der Wirkung eines neuen Reizes nur den Erregungszustand in dem Teil ins Auge, an dem wir die Wirkung beurteilen, so stellen wir fest, daß der gleiche Reiz je nach dem Erregungszustand eine verschieden starke Wirkung hat, daß etwa der gleiche Reiz bei erhöhtem Erregungszustand in einem Gebiet dort einen geringeren Ausschlag erzeugt als bei niedrigerem Ausgangszustand. Wir kennen diese Gesetzmäßigkeit aus der Psychologie, wo sie in der Abhängigkeit der Unterschiedsempfindung vom Verhältnis des Reizzuwachses zum Grundreiz im WEBER-FECHNERSchen Gesetz ihren Niederschlag gefunden hat. Ähnliche Gesetzmäßigkeiten gelten auch für die vegetativen Vorgänge; das läßt sich an einer großen Reihe von experimentellen Tatsachen demonstrieren. Ich erwähne beispielsweise etwa: Die blutdrucksenkende Wirkung kleiner Adrenalingaben ist nach CANNON und LYMAN um so deutlicher, je höher der Tonus der Gefäßmuskulatur liegt. Das engere Gefäß hat nach W. R. HESS eine größere Neigung zur Dilatation als das bereits erweiterte usw.

Die Reizwirkung ist von der jeweiligen Ausgangssituation² in dem betreffenden einzelnen Abschnitt abhängig. Dieses Moment vermag aber allein die verschiedene Reizwirkung, namentlich nicht die eventuell eintretende Umkehr

¹ Siehe hierzu meine Darlegungen in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 651.

² JOSEPH WILDER hat die Tatsachen kürzlich [Klin. Wschr. 10, Nr 41, 1889 (1931)] als „Ausgangswertgesetz“ zusammengefaßt. Dieses Gesetz erscheint mir aber nicht ausreichend zur Erklärung aller Tatsachen; es gibt eigentlich nur eine Umschreibung der Tatsachen bei Betrachtung isolierter Erscheinungen. Deshalb vermag es auch nicht, wie WILDER hervorhebt, die Tatsache der Umkehr zu umfassen. Diese ist aber durch nichts von der quantitativen Änderung der Reizwirkung unterschieden. Durch unsere Betrachtung dürften sich alle Erscheinungen auf die gleiche Weise erklären (s. S. 771).

der Wirkung zu erklären. Diese verstehen wir erst, wenn wir noch weitere Momente berücksichtigen, die sich daraus ergeben, daß ja jeder an einer Stelle feststellbare Erregungszustand nur der Ausdruck eines bestimmten Erregungszustandes des Gesamtorganismus ist, den Anteil offenbart, den der betrachtete Teil in dem Gesamtgeschehen darstellt. Hierbei sind besonders zwei Momente zu berücksichtigen, deren Bedeutung sich an vielen Beispielen dartun läßt¹: 1. Die *Reaktionen folgen dem Prinzip des kleinsten Kraftmaßes*, d. h. die *Wirkung* zeigt sich besonders dort, wo die *geringsten Widerstände* zu überwinden sind.

Beim Kleinhirnkranken weicht der zur Horizontalen erhobene Arm meist allein oder besonders im — in dieser Situation — am leichtesten beweglichen Schultergelenk ab. Hält man den Oberarm fest, so weicht jetzt der Unterarm ab, hält man diesen fest, die Hand und die Finger, also immer das Glied, das mit der geringsten Kraft zu bewegen ist.

Die Widerstände brauchen natürlich bei anderen Reaktionen nicht nur in mechanischen Momenten zu bestehen, sondern können auch psychischer oder etwa chemischer Natur sein. Wird in *einem Gebiet* durch einen chemischen Reiz die Erregbarkeit herabgesetzt, *so spricht* auf einen weiteren Reiz — ganz gleich welcher Art er ist — *dieses Gebiet besonders* an. Dies erklärt z. B. den Ausfall des erwähnten Versuches von PICK und KOLM.

2. Das zweite Moment ist durch die Tatsache gegeben, daß die *Reaktion* nicht nur den direkten Veränderungen durch den Reiz entspricht, sondern auch dem *Ausgleichsvorgang*. Wir kommen auf die Natur dieses später zu sprechen, wollen aber schon hier hervorheben, daß ihm eine ganz besondere Bedeutung für das Verständnis des Eintretens so verschiedener Wirkungen beim gleichen Reiz zukommt. Der Ausgleich erfolgt auf einen *mittleren Zustand* hin, etwa mittlere Anspannung der Muskulatur usw. Um diesen herbeizuführen muß die Reaktion bei vorheriger besonders starker Anspannung im Sinne geringerer Innervation, umgekehrt bei vorheriger besonders geringer Anspannung erfolgen. Der eintretende Erfolg der autonomen Nervenreizung hat nach KROETZ allgemein eine solche Richtung, daß die bestehende Längenausdehnung der glatten Muskelfasern einer mittleren Lage angenähert wird. Etwa: Adrenalin erhöht am Magen den Tonus, wenn der Muskel erschlafft, erniedrigt ihn, wenn er zusammengezogen ist. Auf die außerordentliche Bedeutung dieser Rückkehr der Erregungsänderung auf einen „mittleren“ Zustand für die geordnete Funktion des Organismus kommen wir später zu sprechen. Dort werden wir auch sehen, daß die Bedeutung des Ausgangswertes nur einen Sonderfall einer viel allgemeineren Gesetzmäßigkeit repräsentiert.

Es ist natürlich, daß, da die Reizwirkung vom *Gesamtzustand*, in dem der Organismus sich gerade befindet, abhängig ist, daß die verschiedene Begünstigung bestimmter Leistungen in bestimmten Gesamtzuständen bei dem gleichen Reiz zu verschiedenen Reaktionen führen kann. So ist die Wirkung eines Reizes eine andere im Hungerzustand als im Sättigungszustand, verschieden in den verschiedenen Jahreszeiten. So löst in bestimmter Jahreszeit die Berührung des Weibchens beim Froschmännchen den Umklammerungsreflex aus, in anderer nicht. Es ist natürlich, daß sich gleichzeitig mit diesem Wechsel der Reizwirkung in verschiedenen Gesamtzuständen auch die vegetativen Vorgänge

¹ Siehe hierzu Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 650f.

verschieden verhalten¹. Wir wissen so z. B., daß ein Vagusreiz am Antrum pylori nach Fütterung eine entgegengesetzte Wirkung hat als im Hungerzustand, daß zu verschiedenen Jahreszeiten das parasympathische und sympathische System ganz verschieden erregbar sind, die gleichen Mittel entgegengesetzte Wirkungen haben können. Adrenalin erzeugt bei Herbstfrösche schon in sehr geringer Menge Gefäßerweiterung, bei Frühjahrsfröschen Gefäßverengung. Der Adrenalingehalt männlicher Kaninchen soll im Februar und März höher, im Juli und Herbst geringer sein. Beim Frosch ist die Erregbarkeit des Parasympathicus im Frühjahr und Sommer sehr herabgesetzt, gleichzeitig besteht eine Sympathicusübererregbarkeit. Wir dürfen allerdings nicht etwa derartige Vorgänge im vegetativen System als Ursache der Verhaltensänderungen auffassen, ebensowenig wie das entgegengesetzte richtig wäre. Bei unvoreingenommener Betrachtung können wir nur konstatieren, daß zu der eine Situation dieses Verhalten, dieser vegetative Zustand gehört, zu der andere ein anderer; und eventuell vielleicht noch, daß Änderung des einen, und zwar jedes von beiden, den anderen ändert.

Erscheint uns jede Reaktion auf einen Reiz als Ausdruck der *Auseinandersetzung des ganzen Organismus mit der Umwelt*, als Ausdruck einer bestimmten Leistung des ganzen Organismus, so muß natürlich jede *Veränderung des Organismus*, auch die durch Krankheit verursachte, die möglichen Leistungen und damit die Reizwirkungen verändern. So erklären sich die Veränderungen der bei Kranken auftretenden Reaktionen gegenüber dem normalen Verhalten. Wir haben alle Veranlassung uns mit den *Eigentümlichkeiten, die diese Reaktionen gegenüber den normalen auszeichnen*, zu beschäftigen, nicht nur, weil uns die krankhaften Erscheinungen damit prinzipiell verständlicher werden, sondern — in Hinsicht auf unser Problem — besonders deshalb, weil fast alle *Anschauungen über das vegetative System durch Experimente gewonnen sind, in denen der Organismus ähnlich verändert ist wie durch Krankheit, wenigstens in gewisser Hinsicht* — nämlich in Hinsicht darauf, daß es sich hier wie bei der Krankheit um eine *relative Isolierung* von Teilen des Organismus vom ganzen und die Reaktionen solcher relativ isolierter Teile handelt.

Zahlreiche neurologische Erfahrungen haben ergeben, daß die so zustandkommenden Reaktionen eine Reihe von Charakteristika aufweisen, die hier kurz angeführt seien².

1. Die Wirkung eines Reizes ist quantitativ *abnorm stark* und von *abnorm langer Dauer*.

2. Der Effekt ist *undifferenzierter*. Dadurch, daß viele sonst bei der Reizverwertung mitwirkende Vorgänge infolge der Abtrennung des gereizten Teiles vom übrigen Organismus ausgeschaltet sind, enthält er weniger Teilinhalte, ist einfacher auch in qualitativer Hinsicht.

3. Der Effekt ist *gleichartiger*, nicht so variabel wie es bei der Reizverwertung durch den intakten ganzen Organismus infolge des Wechsels der Gesamtaufgaben unter denen dieser steht, auch bei gleichem Reiz der Fall ist.

4. Die Wirkung ist mehr allein vom Reiz abhängig, *reizgebundener*. Dadurch ist sie bei einem *Wechsel der äußeren Reize stärker schwankend* als normalerweise

¹ Vgl. hierzu die Literaturhinweise bei KROETZ l. c. S. 1787.

² Siehe hierzu meine Ausführungen im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 650 f.

wo geringere Änderungen der Reize nicht zur Auswirkung kommen. So kommt es eher zu einem Wechsel verschiedener eventuell entgegengesetzter Reaktionen als normalerweise¹.

5. Die Wirkung *kann ins Gegenteil umschlagen*, wenn durch die Isolierung oder Krankheit die Reaktion in anderen gegenüber den normalen Verhältnissen entgegengesetzten Abschnitten begünstigt wird².

6. Es leidet der adäquate Ablauf einer Reizwirkung in *zeitlicher* Beziehung und es kommt so leichter zu *Interferenzen mit anderen Reizwirkungen*. Dabei gilt das Gesetz, daß, wenn von zwei entgegengesetzt gerichteten Vorgängen der eine unter den obwaltenden Umständen wesentlich stärker wirksam ist als der andere, der schwächere im Effekt wirkungslos bleiben kann; wenn der Unterschied nicht so groß ist, kann es zu einem Wechsel der Erscheinung, zu einem abwechselnden Hervortreten des einen bzw. des anderen Vorganges kommen (Wettstreit, Typus: Nystagmus).

Von diesen Gesetzen der Reizverwertung im isolierten Teil lassen sich die meisten der bei Kranken auftretenden neurologischen Erscheinungen verstehen. *Sie erklären sich allein aus dem Geschehen in dem Teile, in dem der Vorgang sich abspielt, sind der Ausdruck, der in ihm überhaupt möglichen Leistungen*. So etwa die Steigerung der Reflexe, die abnormen Tonusercheinungen, die Reflexwandlungen u. a. Das BABINSKISCHE Phänomen z. B. wird so als Ausdruck einer durch die Läsion der Pyramidenbahn eingetretenen Begünstigung einer bestimmten Leistung in dem erhaltenen Teil verständlich. Die verschiedene Wirkung des Fußsohlenreizes, bald Eintreten von Babinski, bald Plantarflexion unter den erwähnten verschiedenen Umständen ist ebenfalls, wie kürzlich in der erwähnten Dissertation von KATZENSTEIN nachgewiesen wurde, der Ausdruck der in den verschiedenen Situationen verschiedenen Begünstigung bestimmter Gesamtleistungen, zu denen die Reaktion, die wir aus bestimmten praktischen Gründen herausheben, die Großzehenstreckung bzw. die Zehenbeugung, hinzugehören. Es würde zu weit führen, auszuführen, wie die verschiedenartigsten pathologischen Erscheinungen so ihre Erklärung finden ohne die Hilfsannahme von Hemmungen und Schaltungen usw. Es bedarf wohl auch nur des Hinweises, um erkennen zu lassen, wieviele der experimentell festgestellten vegetativen Erscheinungen sich als Reaktionen in isolierten Teilen erweisen. So etwa die Steigerung der Wirkung von Reizen nach Durchschneidung des Sympathicus u. a. Instrukтив für das Phänomen der größeren Labilität gegenüber äußeren Reizen sind besonders die Erscheinungen, die Tiere bieten, bei denen das vegetative System teilweise oder völlig zerstört worden ist (CANNON und seine Schüler). Die Tiere sind in viel höherem Maße von der jeweiligen äußeren Situation, so etwa durch die Einwirkung sowohl der Kälte wie der Wärme in abnormer Weise beeinträchtigt. Die vegetative Labilität der vegetativ Stigmatisierten ist der Ausdruck des größeren Ausgesetztseins der Kranken gegenüber den jeweilig einwirkenden Reizen. Hervorgehoben sei, daß viele der Streitfragen über verschiedenen Ausfall von Experimenten, über Bedeutung einzelner Teile des

¹ Zu diesem Phänomen der gleichzeitigen abnormen Gebundenheit und abnormen Wechsels siehe die Arbeit im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 111.

² Vgl. hierzu die Untersuchung eines Schülers von mir: KATZENSTEIN. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1931.

Systemes sich ohne weiteres lösen, wenn man beachtet, daß es sich in den verschiedenen Versuchen um *Reizverwertungen in Teilen* handelt, die unter nicht gleichen Isolierungsbedingungen standen. Von diesen Ausführungen aus wird die Gleichartigkeit der sog. normalen Reflexe ohne weiteres verständlich dadurch, daß wir hierbei isolierte Teile des Organismus künstlich unter ganz bestimmten, immer gleichen Bedingungen untersuchen, wo wir natürlich durch den gleichen Reiz immer die gleiche Leistung auslösen. So erklärt sich die Exaktheit der Experimente in den PAWLOWSCHEN Versuchen. Durch Ergebnisse in so gearteten Versuchen entstand die Vorstellung von einem bestimmten normalen isolierten Vagus- und Sympathicusgeschehen und einem antagonistischen Verhalten beider. Daß wir keine Veranlassung haben, diese so künstlich zustande gekommenen Leistungen vor anderen als die Grundvorgänge auszuzeichnen, auf denen sich das Leben des Organismus aufbaut, haben wir besprochen.

IV. Der Antagonismus von Vagus und Sympathicus bei Betrachtung von dieser Theorie aus.

Wir haben alle Veranlassung, gerade diese Anschauung über das *antagonistische Verhalten von Vagus und Sympathicus* von unseren allgemeinen Gesichtspunkten aus etwas genauer zu betrachten. Das gleiche Problem begegnet uns bei der willkürlichen Innervation und hat hier zu vielerlei Untersuchungen Veranlassung gegeben. Die Verhältnisse sind allerdings auch hier noch keineswegs geklärt. Das eine aber ist — auch besonders wieder nach den saitengalvanometrischen Untersuchungen, besonders von WACHHOLDER — sicher: Die Beziehungen zwischen Agonist und Antagonist sind nicht immer die gleichen. Es gibt vielmehr recht verschiedene Verhaltensweisen je nach der Art der Leistung, um die es sich handelt. Zu strikten antagonistischen Wirkungen kommt es eigentlich überhaupt nur, wenn wir jeden Muskel isoliert reizen. Dann kommt es natürlich zu entgegengesetzten Effekten. Unter natürlichen Bedingungen etwa bei der willkürlichen Bewegung kommt sowohl die reziproke Erschlaffung der Antagonisten, entsprechend der Lehre von HERING und SHERRINGTON, sowie die gleichzeitige Innervation von Agonist und Antagonist im Sinne der Lehre von DUCHENNE, RIEGER u. a. zur Beobachtung. Bei fixierten Bewegungen oder gar fixierten Haltungen ist der Agonist und Antagonist gleichzeitig und fast gleich stark innerviert; bei lockeren Bewegungen besteht eine fast völlige Erschlaffung des Antagonisten. Dazwischen gibt es sehr verschiedene Zwischenstufen. Zum Zustandekommen der Erschlaffung brauchen wir aber keinen besonderen Hemmungsakt, etwa im Sinne einer „Denervation“ in Anspruch zu nehmen. Es liegt einfach eine Nichtinnervation des Antagonisten vor, die natürlich, wenn er vorher angespannt war, in Erschlaffung zum Ausdruck kommt. Eine solche Darstellung entspricht allein den Tatsachen. Alles andere erscheint mir Theorie — und zwar überflüssige.

Aber bei der gleichzeitigen Innervation von Agonist und Antagonist handelt es sich auch nicht um zwei gegensätzliche Zustände. Gewiß nicht in dem Sinne, wie es für den Antagonismus von Vagus und Sympathicus von EPPINGER und HESS angenommen wurde, nämlich in dem Sinne, daß, wenn der eine Nerv stärker erregt ist, der andere im selben Maße weniger angespannt ist. Die Innervation ist gewiß eine andere, die Verkürzung des Antagonisten muß ja

nachlassen, damit der Agonist sich verkürzen kann. Aber die Spannung bleibt erhalten. Nur so ist ja eine Präzision der Bewegung möglich. Die beiden Muskeln wirken gar nicht als Antagonisten, sondern als Synergisten. Es handelt sich überhaupt gar nicht — und das ist das Wesentliche — um zwei isolierte Innervationen, sondern um eine einheitliche Leistung, deren präzise Verwirklichung durch verschiedene Gestaltung des Ablaufes in den Abschnitten gewährleistet wird, es handelt sich gewissermaßen um zwei Zügel in der Hand *eines* Leiters, nicht, wie es die übliche Auffassung darstellt, um zwei Leiter, die sich im Schach halten.

Diese Betrachtung der Verhältnisse bei der willkürlichen Innervation können uns zum Verständnis der sog. antagonistischen Innervation von Vagus und Sympathicus dienen. Direkte, isolierte Reizung des Vagus hat natürlich die entgegengesetzte Wirkung etwa auf die Schlagzahl des Herzens wie die Reizung des Sympathicus. Daß wir dazu neigen, den Sympathicus als das erregende Prinzip anzusprechen, liegt daran, daß wir die Abnahme einer Leistung als Hemmung zu betrachten pflegen. Ebensogut könnten wir aber eigentlich die Beschleunigung durch den Accelerans als eine Hemmung des langsamen Herzschlages bezeichnen. Es besteht überhaupt *keine Veranlassung von einem erregenden und einem hemmenden Prinzip* zu sprechen. Dazu kam man ja durch die Beobachtungen am isolierten Herzen. Dessen Schlagzahl wird als Normalzustand angesehen, der dann durch Reizung des Vagus bzw. Sympathicus verlangsamt bzw. beschleunigt wird. Was gibt uns aber das Recht den Zustand des isolierten Herzens als Normalzustand zu betrachten? Das Herz ist ja normalerweise in dem Gesamtorganismus eingebaut. Der Normalzustand ist kein bestimmter, sondern der, der jeweilig dem Zustand des Gesamtorganismus entspricht (zu der Tatsache, daß er eine relative Konstanz hat, wie alle Leistungen vgl. später S. 767) und ihm entspricht eine bestimmte Erregung des Vagus *und* des Sympathicus. Man könnte höchstens von *zwei verschiedenen Teilleistungen* sprechen, soweit man solche überhaupt aus der Gesamtleistung herausheben kann. Dem würde die Bildung zweier verschiedener chemischer Stoffe entsprechen. Aber abgesehen von der Bezeichnung: wie steht es denn mit dem *Antagonismus*? Da beide Nerven nur zwei Abschnitte eines Apparates darstellen, wird, wenn der eine Nerv sich in abnormer Erregung (durch Reizung) befindet, die Reizung des anderen in der Wirkung natürlich vermindert sein, wenn die Erregung des Ganzen ein bestimmtes Maß hat. Bei isolierter Reizung des „Agonisten“ wird dann der Antagonist auf Reizung anders reagieren als vorher. Das wird dann — zu Unrecht — als Untererregbarkeit des anderen aufgefaßt, während es nur Untererregbarkeit in *dieser* Situation darstellt, jedenfalls darstellen könnte. Es scheint in der Tat, daß dieses Verhältnis in der Erregbarkeit zwischen Vagus- und Sympathicus keineswegs unter allen Umständen besteht.

Die Übererregbarkeit des Vagus kann beim Vagotoniker unter natürlichen Bedingungen nicht immer vorhanden sein; sonst müßte er ja immer Störungen haben. Und das ist, wie besonders ZIEGLER mit Recht betont hat, bei ihm ebensowenig der Fall wie beim Sympathicotoniker. Daß im Experiment diese Differenz festzustellen ist, beweist nichts für die Tätigkeit der beiden Nervengebiete unter den Aufgaben des Gesamtorganismus. Und wenn sich auch sonst in den Symptomen Zeichen der Übererregbarkeit des Vagus zeigen, so könnte das

ein Ausdruck der Krankheit sein, die infolge der Isolierung bestimmter Gebiete, die sie darstellt, abnorme Reaktionen unter normalen Bedingungen leichter zustande kommen läßt. Wie wir sehen werden, bedeutet Gesundsein trotz Defektes Vermeiden solcher Reaktionen durch Änderung des Milieus, durch Finden eines neuen adäquaten Milieus. Solange der Vagotoniker sein *neues*, ein seinem veränderten Zustand adäquates Milieu hat, so lange hat er keine Störung; treten besondere Anforderungen an ihn heran, dann hat er sie — und dies ist besonders bei Reizungen der Fall, wie sie das Experiment darstellt.

Die Gegensätzlichkeit in der Erregbarkeit, die sich beim Vagotoniker im Experiment nachweisen läßt, ist unserer Meinung nach ein charakteristisches *Zeichen der Isolierung, die die Krankheit darstellt*. Wir werden sie gewiß nicht als den Normalzustand überhaupt betrachten wollen. In diesem Sinne spricht auch, daß pharmakologische Untersuchungen an *Normalen* keineswegs ergeben haben, daß die Erregbarkeit der beiden Nervengebiete antagonistischer Natur ist, vielmehr scheint hier das Gegenteil der Fall zu sein. Nach REID - HUNT wirkt eine Vagusreizung nach wiederholter Erregung des Accelerans auf den Puls stärker verlangsamend als vorher. BILLIGHEIMER hat in vielfachen Versuchen nachgewiesen, daß mit einer Erregung des Vagus eine erhöhte Ansprechbarkeit des Sympathicus einhergehen kann, daß bei Calciumgaben eine vermehrte Ansprechbarkeit sympathischer Nervenenden sowohl hinsichtlich des Pulses wie des Blutdrucks bestehen kann, nach vorheriger Pilocarpineinspritzung eine höhere Adrenalin-Blutzuckerkurve als nach Adrenalin allein. LANGECKER und WIECHOWSKI fanden am Froschherzen bei erhöhtem Vaguserregungszustand vermehrte sympathische Ansprechbarkeit und umgekehrt. BILLIGHEIMER hat in neuen Experimenten das gleiche wieder feststellen können. Erzeugte er z. B. eine Sympathicustachykardie durch Adrenalin und gab er auf der Höhe der Pulsbeschleunigung Calcium, das hinsichtlich des Pulses ja vagusreizend wirkt, so bekam er einen ganz enormen Pulssturz, noch weit unter das Ausgangsniveau, also Zeichen eines erhöht erregbaren Vagus. Ähnlich fanden FRANK und ISAAK nach gleichzeitiger Injektion von Pilocarpin und Adrenalin nicht etwa eine Abschwächung der Glykosurie, sondern eine Steigerung derselben und eine deutliche Vermehrung des Blutzuckers, also bei erhöhtem Vagusreizzustand erhöhte Ansprechbarkeit des Sympathicus. Umgekehrt kann der Sympathicus weniger erregbar sein, wenn der Vagus in seiner Erregbarkeit herabgesetzt ist. So fällt nach Versuchen von BORNSTEIN, die BILLIGHEIMER anführt, bei Atropinisierung (Vagushemmung) der Blutzuckeranstieg geringer aus als ohne vorher verabreichtes Atropin.

Diese Tatsachen würden ganz denen bei bestimmten präzisen Bewegungen der willkürlichen Muskulatur entsprechen, bei denen ja ebenfalls sowohl Agonist wie Antagonist erregt sind. Nun könnte man, wenn man das Bestehen eines verschiedenen Erregungszustandes leugnet, den Antagonismus in der Tätigkeit beider Nerven noch im Sinne einer gegensätzlichen Wirkung aufrechterhalten, und tatsächlich haben manche Autoren angenommen, daß eine spezifisch *qualitative Verschiedenheit* der Erregungsvorgänge besteht. Doch auch das ist wohl nicht gerechtfertigt. Schon LANGLEY hat sich dagegen ausgesprochen. Rein tatsachenmäßig hat sich gezeigt, daß jeder der beiden *Nerven* wenigstens unter

bestimmten Umständen *beide spezifischen Wirkungen vermitteln kann*. Nach dem bekannten Versuch von BRÜCKE kommt es trotz Durchschneidung beider Vagi bei Depressorreizung, solange der Sympathicus erhalten ist, zur Verlangsamung des Herzschlages. Bekanntlich kommt es zu der Verlangsamung auf dem Wege über das Vaguszentrum, dessen Erregung jetzt auf dem Wege über den Sympathicus zur Auswirkung kommt. Es heißt Hilshypothesen ad hoc machen, will man die Erscheinung durch Nachlassen eines Sympathicustonus oder gar durch Erregung hemmender Fasern im Sympathicus erklären — solche Hilshypothesen sind völlig überflüssig. Die Erscheinung erklärt sich nach unseren Darlegungen einfach: Der Apparat, der in dieser Situation gereizt wird, ist zusammengesetzt aus Depressor, „Vaguszentrum“, Sympathicus. — Seine Leistung ist entsprechend der Tätigkeit des sog. Vaguszentrums Verlangsamung des Herzschlages. Diese Leistung wird durch den Sympathicus vermittelt. Auf welchem Wege das Herz zur Verlangsamung gebracht wird, ist ganz gleichgültig; solange noch eine nervöse Beziehung zwischen dem Vaguszentrum und dem Herzen vorhanden ist, kommt sie zustande. Der Sympathicus ist eben an sich weder Beschleuniger noch Verlangsamer des Herzschlages; er ist Vermittler einer Leistung, wie auch der Vagus, die aus der Gesamtsituation bzw. der Erregung eines mit ihm allein in Verbindung befindlichen Apparates — in dieser Situation — fließt. Daß dem Nerv keine spezifische Leistung zukommt, dafür spricht ja auch das bekannte Experiment von LANGLEY, bei dem der Forscher nach Verbindung des zentralen Endes des Vagus mit dem peripheren Sympathicus bei Vagusreizung Sympathicuswirkung erzielte, und ebenso der Nachweis, daß nach Einheilung des zentralen Sympathicus in den peripheren Vagus bei Sympathicusreizung Vaguswirkung zur Beobachtung kommt. Wir haben hier dieselbe relative Gleichgültigkeit der Funktion gegenüber den anatomischen Beziehungen an sich, wie wir sie von den bekannten Transplantationsversuchen von Facialis und Hypoglossus und anderen ja in ausgiebigem Maße kennen.

Der Effekt wird bei Reizung eines isolierten Apparates jedesmal durch die Leistung dieses isolierten Apparates bestimmt: ist das Vaguszentrum isoliert in Erregung, durch die Leistung dieses, ist der Nerv *allein* mit der Peripherie in Beziehung, durch die Leistung der Peripherie. Das darf aber nicht in dem Sinne verstanden werden, daß diese einzelnen Teile eine ein für alle Male gleiche Spezifität aufweisen. *Die Spezifität entsteht jedesmal aus der Gesamtsituation, in der der Teil sich befindet.* Deshalb können wir auch SCHILF, mit dem wir sonst in der Ablehnung der spezifischen Bedeutung der Nerven übereinstimmen, nicht beipflichten, wenn er zur Erklärung der Tatsachen die Annahme einer spezifischen Reaktion der Gewebe auf die Gifte macht. Das bleibt im Grunde die gleiche Erklärung, nämlich im Sinne einer unter allen Umständen geltenden Spezifität der Wirkung bei Reizung eines bestimmten einzelnen Abschnittes. Ob eine solche existiert, das ist doch das Problem. *Die Spezifität selbst ist in Frage gestellt.* Tatsächlich können die gleichen Gifte auch auf ein Gewebe recht verschieden wirken; auch dessen Reaktion ist von vielen Faktoren, von der jeweiligen Situation abhängig — in ganz ähnlicher Weise wie die Wirkung bei Reizung der Nerven. Auch das Gewebe ist *kein immer gleicher* Indikator für eine bestimmte Giftwirkung, sondern auch seine Spezifität wechselt je nach der Gesamtsituation, die durch die Beziehung des Gewebes zum Nerv, zum

humoralen Leben bestimmt wird. Mit der Aufgabe der unter allen Umständen geltenden Spezifität irgendeines Teiles wird es unmöglich, den antagonistischen Vorgang von den Nerven an irgendeine andere Stelle zu verschieben. Unsere Auffassung versucht *das Prinzip des Antagonismus aufzuheben*. Wie wir es für die willkürliche Innervation dargelegt haben, so sehen wir es auch hier. *Antagonistische Wirkungen gibt es nur bei isolierender Betrachtung* (auch bei Isolierung durch Krankheit) d. h. Reaktionen unter „inadäquaten“ Bedingungen. Wenn wir von antagonistischen Wirkungen ausgehen, müssen wir Hemmung und Regulation annehmen. In der natürlichen Situation gibt es (solange keine krankhafte Störung vorliegt) *nur einheitliche Leistungen, die nicht durch isolierte Erregung einzelner Gebilde zustande kommen, sondern durch verschiedene Gestaltung des Ablaufs in den einzelnen Abschnitten des Ganzen*. Unsere Darlegung vermag — meine ich — alle Tatsachen als Spezialfälle des Erregungsvorganges unter verschiedenen speziellen Situationen zu erklären — ohne alle weiteren Hypothesen. Um die jeweiligen Effekte zu verstehen, müssen wir nur viel mehr, als es bisher zu geschehen pflegt, die *gesamte Situation, unter der ein Effekt auftritt, in Betracht ziehen* — und nicht nur die uns gerade interessierenden (wobei meist eine bestimmte Theorie dieses Interesse bestimmt) oder die besonders auffallenden Einzelmomente. Nur durch diese letztere Art der Betrachtung kommt es anscheinend zu verschiedenen Ergebnissen beim *gleichen* Versuch — tatsächlich handelt es sich eben um *verschiedene* Versuche.

Nach diesen Ausführungen nochmals ein Wort über die Erregbarkeitszustände von Vagus und Sympathicus bei der Vagotonie. Es ist kein Zweifel, daß bei der üblichen Prüfung bei Übererregbarkeit des Vagus Untererregbarkeit des Accelerans konstatiert wird. Wir sagten schon, daß das nicht dafür spricht, daß immer dieser Zustand besteht, ja, daß das wohl nicht der Fall ist, z. B. in den Zeiten, in denen der Patient keine Beschwerden hat. Dieser Wechsel macht es aber überhaupt nicht sehr wahrscheinlich, daß die Vagotonie in einer abnormen Erregbarkeit des Vagus oder, wie DRESEL meint, einem Versagen zentraler Regulationsmechanismen, besteht, sondern läßt die These, die ZIEGLER vertritt, daß dem *Zustand eine Tonusveränderung des ganzen vegetativen Systems zugrunde liegt, plausibel erscheinen*. Krankheit bewirkt, wie sich wenigstens bei neurologischen Störungen immer deutlicher zeigt, nicht Ausfall einzelner isolierter Leistungen, sondern erzeugt Änderungen des Gesamtverhaltens, Veränderungen des Leistungsniveaus; besonders wird das für solche Erkrankungen zutreffen, die ja mehr Anomalien des Grundtypus darstellen, wie es wohl bei der Vagotonie der Fall ist.

ZIEGLER lehnt auch die strenge Spezifität der Nervengebiete ab. Adrenalin wie das vagotrope Insulin wirken auf beide Nerven, die Verschiedenheit der Wirkung erklärt sich aus einer Verschiedenheit der Schwelle. Weil die Schwelle des Vagus normalerweise niedriger liegt, kommt es bei kleinen Dosen Adrenalin zur Senkung des Blutdruckes und eventuell allmählich zur Erhöhung durch Sympathicusreizung. Bei großen Dosen überwiegt sofort die Sympathicuswirkung. Das Insulin bewirkt bei kleinen Dosen hypoglykämischen Effekt, bei größeren hyperglykämischen. Der Vagotoniker entspricht einem *hypotonischen*, der Sympathicotoniker einem *hypertonischen* Zustand. Im ersteren Falle werden deshalb vagotonische Mittel wirken, schwache sympathische unwirksam sein.

V. Über die Erkenntnisweise der dargelegten Theorie. Das Wesen biologischer Erkenntnis überhaupt.

Kehren wir nach diesen Ausführungen über den sog. Antagonismus zwischen Vagus und Sympathicus zu unseren Überlegungen über die Funktion des Nervensystems zurück. *Rekapitulieren wir*: Nach unserer Auffassung ist jede Reaktion auf einen Reiz normalerweise immer eine Reaktion des ganzen Organismus, die Art der Reaktion wird durch das Verhältnis des Reizes zum Gesamtorganismus bestimmt. Daraus ergibt sich eine Forderung: um eine Reaktion zu verstehen, *müssen wir den Gesamtorganismus kennen*. Damit erhebt sich eine Schwierigkeit für die Erkenntnis, auf die wir kurz eingehen müssen, schon um nicht mißverstanden zu werden. Auf welchem Wege sollen wir zur Erkenntnis des gesamten Organismus kommen? Wir können natürlich nur von den mit naturwissenschaftlicher Methodik erfaßbaren physischen und psychischen Einzelergebnissen ausgehen und, so sehr wir unsere Beobachtungen verfeinern, über die Feststellung von Einzelergebnissen kommen wir prinzipiell nicht hinaus. Und wir müssen uns weiter klar sein: Diese *Einzelergebnisse entsprechen nicht den Vorgängen im Organismus selbst*, sondern stellen gewissermaßen Abstraktionen derselben dar; nur solche sind durch die analytische Methode zu gewinnen. Versuchen wir aus diesen Ergebnissen das Geschehen im Organismus direkt zu rekonstruieren, so kann uns das nicht gelingen.

Es bleibt uns für die Gewinnung des Wesens des Organismus andererseits kein anderes Material. Wir müssen von ihm ausgehen. Bleiben wir uns dabei bewußt, daß die abstraktiv gewonnenen Tatsachen nicht an sich, so wie sie uns vorliegen, im Lebendigen enthalten sind, sondern weit mehr nur auf das Lebendige hinweisen, so können sie uns wohl der Führer zum Erfassen des Ganzen sein. Praktisch geht man so vor, daß man sich von ihnen aus ein Bild des Ganzen entwirft, das zu weiteren Fragen und Untersuchungen anregt. Dadurch gewinnen wir neue Tatsachen, von denen aus wieder die Schau des Ganzen berichtigt wird. So gelangen wir durch eine dialektisch fortschreitende Erfahrung zu einer *fortschreitend adäquateren Erkenntnis vom Wesen des Organismus*. Mehr werden wir von biologischer Erkenntnis nicht erwarten dürfen. Sie kann niemals eine endgültige sein, sondern wird sich immer mit einer zunehmenden Annäherung an die Wahrheit begnügen müssen. Geschlossenheit und Endgültigkeit der Erkenntnis ist immer nur unter Zugrundelegung bestimmter eingestandener oder nicht eingestandener metaphysischer Voraussetzungen möglich, die wir ablehnen. Nicht nur um irgendeinen Einzelvorgang, die Wirkung irgendeines Reizes wirklich zu verstehen, scheint es uns notwendig ein Bild vom ganzen Organismus zu gewinnen, sondern es scheint uns die eigentliche Aufgabe der Biologie, die Wesenheiten, die die Organismen darstellen, in ihrer Besonderheit möglichst klar zur Anschauung zu bringen.

Nur wenn man in der Biologie *allein* die Lehre von den mit analytisch-naturwissenschaftlichen Methoden feststellbaren Erscheinungen sieht, ist man versucht, die den Organismus als Ganzes erfassenden Erkenntnisse und damit die Erkenntnis lebendigen Geschehens überhaupt vom Biologischen abzutrennen und zum Begreifen des Organismus die Anwendung irrationaler Gesichtspunkte für notwendig zu halten. Ein solcher Standpunkt, den man jetzt nicht selten vertreten findet, ist aber in jeder Form abzulehnen. Denn bei ihm bleibt nicht

nur das Wesen des Organismus überhaupt unverständlich, sondern er öffnet jeder Spekulation und jeder noch so phantastischen Krankenbehandlung die Tür. Davon ist der hier vertretene Standpunkt prinzipiell verschieden. Er erstrebt ebenso Exaktheit wie die sog. naturwissenschaftliche Forschungsrichtung. Er verkennt die Bedeutung der mit dieser festgelegten Phänomene keineswegs, er nimmt sie nur nicht ohne weiteres hin als Vorgänge im Organismus, sondern meint sie erst in ihrer Bedeutung für den Organismus vom Gesichtspunkt des Wesens des Organismus erfassen zu sollen. Die Einzelkenntnisse haben sich erst in ihrer Bedeutung für das Geschehen im Organismus zu erweisen.

Ist auch so nie eine abgeschlossene Erkenntnis des Wesens eines Organismus möglich, so lassen sich doch gewisse *Charakteristika* und *typische Gesetze des Verhaltens* feststellen, die wir hier speziell vom Gesichtspunkte der Regulation etwas näher betrachten wollen. *Regulation heißt ja: Wiedergutmachung von Störungen.* Wenn wir das Wort schon auf das normale Verhalten des Organismus anwenden, so deshalb, weil wir meinen, daß schon das normale Leben unter fortwährenden Störungen in dem Sinne verläuft, daß fortwährend der Organismus aus dem normalen Gleichgewichtsniveau herausgebraucht wird. Dieses Herausgebrachtwerden aus dem Ruhezustand gehört zum Leben¹. Besonders haben wir bei dem Begriff Regulation aber die Wiedergutmachung jener Veränderungen im Auge, die wir Krankheit nennen. Der Organismus wird gegenüber Störungen reguliert, er wird immer wieder zum normalen Verhalten gebracht, d. h.: es wird ihm die Verwirklichung des „Wesens“, das er darstellt, seine Entwicklung, seine Entfaltung und sein Vergehen garantiert. Diese Verwirklichung ist gebunden an eine bestimmte Art der Auseinandersetzung mit der Umwelt. Sie muß nämlich derartig vor sich gehen, daß *jede durch die Umweltreize gesetzte Veränderung in einer bestimmten Zeit sich wieder ausgleicht*, der Organismus wieder in jenen mittleren Zustand, der seinem Wesen entspricht, zurückgelangt. Nur dann können gleiche Umweltvorgänge gleiche Veränderungen erzeugen, zu gleichen Wirkungen, zu gleichen Erlebnissen führen; nur dann kann der Organismus seiner Natur entsprechend gleich erhalten werden. Würde dieser Ausgleich auf das adäquate Mittel nicht erfolgen, so würden gleiche Außenweltvorgänge verschiedene Zustände im Organismus erzeugen. Dadurch wäre ein geordneter Ablauf der Leistungen unmöglich, der Organismus in dauernder Unruhe und so in seiner Existenz gefährdet, ja eigentlich dauernd ein anderer. Das ist aber im natürlichen gesunden Zustand tatsächlich nicht der Fall. Vielmehr beobachten wir, daß die Leistungen eines Organismus eine *relativ große Konstanz* aufweisen — das allein bestimmt uns ja, von einem bestimmten Organismus zu sprechen. Wir haben es bei diesem Ausgleich zum adäquaten Mittel, dieser Tendenz zum ausgezeichneten Verhalten mit einem einerseits anscheinend so allgemein zu beobachtenden, andererseits das Leben so fundierenden Vorgang zu tun, daß wir wohl von einem *biologischen Grundgesetz* sprechen dürfen.

Eine nähere Charakteristik der die Konstanz des Organismus garantierenden Momente können wir gewinnen, indem wir die einzelnen Vorgänge am Organismus beobachten. Wir müssen dabei nur beachten, daß wir bei Benutzung dieser Resultate die vorher besprochenen durch die Methode erzeugten

¹ Vgl. hierzu meine Darlegungen in Handbuch für Physiologie (l. c.)

Veränderungen in Rechnung zu setzen haben. Auch werden nicht alle mit der analysierenden Methodik gewonnenen Resultate in gleicher Weise geeignet sein, uns die Erkenntnis dieser Konstanz nahe zu bringen. Am meisten dürfen wir das von denen erwarten, die eine relative Konstanz aufweisen, die sich in ihren Einzelwerten um relativ konstante Mittel gruppieren. Aber dieses Kriterium genügt allein noch nicht zur Auswahl. Eine solche Konstanz weisen ja besonders die sog. normalen Reflexe auf, die wir gerade als Erkenntnisgrundlage abgelehnt haben¹. Es muß noch eine weitere Bedingung erfüllt sein: die Vorgänge müssen die *relative Konstanz unter verschiedensten Umständen* (jedenfalls solchen, die zum Milieu des Organismus [s. später] gehören) *bewahren* und sie müssen schließlich noch einem dritten Kriterium genügen, auf das wir aber erst später eingehen können (s. S. 767). So können wir verschiedene Konstanten gewinnen als Charakteristika der Persönlichkeit, der Wesenheit, und der zunächst recht formale Begriff des Wesens des Organismus wird immer mehr mit solchen Inhalten gefüllt, die wir bei naturwissenschaftlicher Betrachtung allein als Tatsachen bezeichnen können. Wir gewinnen so Konstanten etwa in bezug auf die sensiblen, die motorischen Schwellen, affektive, intellektuelle Charakteristika, Konstanten auf dem Gebiete der Temperatur, der Atmung, des Pulses, des Blutdrucks, des Blutbildes, im Sinne eines bestimmten Verhältnisses von Calcium zu Kalium, eines bestimmten Gleichgewichtes zwischen Elektrolyt und kolloidalen Teilchen, eines bestimmten Reaktionstypus gegenüber bestimmten Giften u. a.

VI. Über das Wesen der Regulation von dieser Theorie aus. Entwicklung eines biologischen Grundgesetzes. Über Gesundheit und Krankheit und die Konsequenzen der entwickelten Theorie für die Therapie.

Nach diesen konstanten Werten zu scheint die Regulation des Organismus zu erfolgen, sofern wir sie mit der analysierenden Methode erforschen. Diese Werte zu erhalten bzw. immer wieder herzustellen, scheint der Organismus zu tendieren, sie zu erhalten bzw. wieder herzustellen, muß unser ärztliches Bestreben sein.

Unter diesen Konstanten sind zwei Gruppen zu unterscheiden: *Konstanten als Ausdruck der Artwesenheit*: dazu gehört z. B. ein bestimmtes Gesamtverhalten, das etwa den Menschen gegenüber dem Tiere auszeichnet — in dieser Hinsicht habe ich an anderer Stelle auf das den Menschen auszeichnende kategoriale Verhalten hingewiesen — bestimmte körperliche Charakteristika, wie sie uns die physische Anthropologie etwa lehrt. Ein Artcharakteristikum verdient hierbei besondere Beachtung: die Art und Weise, wie eine Art mit einer Schädigung, die nicht zu beseitigen ist, fertig wird. Hier besteht z. B. ein weitgehender Unterschied zwischen dem Menschen und den Tieren. Die Erkenntnis der für den Menschen charakteristischen Art des Fertigwerdens ist von größter Bedeutung für unser ärztliches Handeln. Wir wie später sehen werden, wird schon hier neben den Artkonstanten das *individuelle Verhalten* von Wichtigkeit. Das

¹ Eine genauere Betrachtung lehrt allerdings, daß diese Konstanz nur eine scheinbare ist, insofern die gleichen Reize nur in gleicher Situation zum gleichen „Reflex“ führen, die Reflexe unter verschiedenen Situationen dagegen sehr variieren können.

gilt noch mehr für die anderen Konstanten. Die Artkonstanten reichen für unser Verstehen eines Menschen und für ein ärztliches Handeln nicht aus, sondern wir müssen dazu die individuelle Form der Konstanten, die *individuellen Konstanten* gewinnen. Wenn es wohl auch gewisse Ähnlichkeiten infolge Gleichheit in gewisser Hinsicht geben mag — wie etwa in Hinsicht auf Vorliegen eines mehr optischen oder mehr taktilen Typus oder im Sinne einer tyreotischen oder einer anderen Konstitution oder etwa einer vegetativen Labilität u. a. — so vermögen wir von diesen allgemeineren Typen aus das Leben des gesunden oder gar des kranken Individuums noch nicht genügend zu erfassen. Dazu ist die Erkenntnis der *individuellen Wesenheit* notwendig. So kommen wir zu der Forderung, daß *zum Verstehen eines Krankheitszustandes und zum Behandeln eines kranken Menschen die Kenntnis von dessen individuellen Normalkonstanten aus gesunder Zeit notwendig ist*. In diesem Zusammenhang gewinnt ein experimentelles Ergebnis auf dem Gebiete des vegetativen Nervensystems eine besondere Bedeutung. SCHRÖDER hat in einer von v. BERGMANN zitierten, aber wie ich höre, bisher nicht veröffentlichten Arbeit nachweisen können, daß die verschiedensten Adrenalinreaktionen, die Blutdruckkurve, die Blutzuckerkurve, das Zellbild der weißen, die Zahl der roten Blutkörperchen, der Chlorspiegel, die Diurese beim gleichen gesunden Individuum auch innerhalb langer Zeiträume relativ konstant bleiben (mögen sie sich übrigens in bezug auf ihre Reaktionsformen im Sinne des vegetativen Nervenimpulses verschieden verhalten, also teils mehr im Sinne der Vagotonie, teils mehr der Sympathicotonie). Besonders instruktiv ist es, daß diese Konstanz, die SCHRÖDER nachweisen konnte, bei eineiigen Zwillingen sich in einer weitgehenden Übereinstimmung in allen einzelnen Faktoren zu finden scheint. Das, was JULIUS BAUER als thyreotische Konstitution bezeichnet, bringt wohl auch den Typus solcher Konstanten zum Ausdruck. Allerdings ist dieser Begriff zur Charakterisierung des Individuums noch zu allgemein, die wirklichen individuellen Konstanten ergibt erst das Verhaltensbild des einzelnen Individuums, etwa der *vollständige Status des vegetativen Nervensystems* im Sinne von v. BERGMANN, der sich in einem bestimmten konstanten Verhalten bei verschiedensten einzelnen Reaktionen kundtut. So gibt es gewiß verschiedene individuelle Typen der vegetativen Stigmatisation, deren Kenntnis zur Erfassung des Wesens sehr viel beizutragen vermag. Jedem dieser vegetativen Typen entspricht gewiß auch ein bestimmtes Verhalten bei Feststellung von Leistungen auf anderen Gebieten, etwa auch auf psychischem — ich erinnere hier etwa an die Typen der Brüder JAENSCH —. Vielmehr: beide Gruppen von Erscheinungen sind nur die mit der analytischen Methode festzustellenden Zeichen bestimmter individueller Wesenheit. Unter den Konstanten ist noch eine für die Individualität besonders charakteristische hervorzuheben, nämlich die, die im *zeitlichen Ablauf* gegeben ist. Welche große Rolle der zeitliche Ablauf der Vorgänge für die geordnete Tätigkeit des Organismus spielt, darauf deutet besonders der Umstand hin, daß wir die pathologischen Erscheinungen auf neurologisch-psychiatrischem Gebiete wahrscheinlich sämtlich als Ausdruck eines veränderten zeitlichen Ablaufs erweisen können. Das ergibt nicht nur die Analyse der Symptome, sondern auch die Untersuchung mit zeit-erfassenden Methoden, etwa mit der Chronaxie. Jeder Mensch hat seinen Rhythmus, der sich bei den verschiedenen Leistungen natürlich in verschiedener Weise, beim gleichen Individuum und der gleichen Leistung (wozu natürlich

auch die Situation, das Milieu gehört) immer in gleicher Weise ausdrückt. Nur wenn jemand eine Leistung in dem für diese Leistung für ihn adäquaten Rhythmus verrichten kann, ist diese Leistung normal. Das gilt ebenso wie für die seelischen Abläufe für die körperlichen, für Denken, Fühlen, Wollen ebenso wie für Herzschlag, Atmung und gewiß auch für die chemischen Vorgänge. In der Feststellung dieser Zeitkonstante haben wir ein besonders charakteristisches Zeichen der Persönlichkeit zu sehen.

Wir haben schon vorher auf ein drittes Kriterium für die Feststellung der Konstanten hingewiesen. Dieses fließt aus dem Ganzheitscharakter des Organismus. Die Konstante ist, wie wir sagten, der immer erstrebte Mittelwert, bei dessen Vorhandensein geordnetes Verhalten auf einem bestimmten Gebiet besteht. Dieses geordnete Verhalten auf *einem* Gebiet ist ja aber kein selbständiges Faktum, es ist nur der Ausdruck geordneten Verhaltens des Organismus überhaupt, festgestellt auf einem Gebiet. Ob wir für irgendein Gebiet, für seelische Leistungen, für Blutbild, Blutdruck usw. die richtige Konstante vor uns haben, können wir deshalb auch daran erkennen, daß, wenn diese Konstante verwirklicht ist, der ganze Organismus oder vielmehr auch andere festzustellende Vorgänge sich in geordnetem Zustande befinden d. h. ihr Geschehen innerhalb der ihnen entsprechenden Konstanten sich abspielt. *In diesem geordneten Zustande definiert sich für uns der Begriff des Organismus und gleichzeitig der der Gesundheit.* Nicht irgendein Durchschnittswert aus den bei vielen Menschen zu machenden Feststellungen auf irgendeinem Gebiet charakterisiert das Gesundsein eines Menschen, sondern die Aufrechterhaltung einer bestimmten individuellen Größe seiner Konstanten; nicht ein bestimmter Durchschnittswert des Blutdrucks, des Pulses, der Blutbeschaffenheit, der Ionenkonzentration usw. sondern der individuelle Wert auf allen diesen Gebieten, bei dem geordneten Verhalten vorhanden ist. Natürlich werden entsprechend der Zugehörigkeit der Individuen zu einer Art die individuellen Werte eventuell nicht immer sehr von den Durchschnittswerten abzuweichen brauchen. Es können aber auch sehr große Differenzen bestehen. Krankheit wird bewirkt durch Änderung der Struktur mehr oder weniger ausgedehnter Partien des Organismus. Diese Änderung ist aber an sich noch nicht Krankheit. Sie kann ja eventuell mit Mittelwerten (etwa an Puls, Blutdruck usw.) einhergehen, die bei einem anderen gesunden Menschen noch normal sind. Sie wird erst zur *Krankheit*, wenn es dadurch zu *Störungen im geordneten Ablauf, zur Inkonstanz der Mittelwerte* kommt und sie führt dazu erst, wenn durch die Veränderung der Organismus nicht mehr imstande ist, den an ihn aus seinem Milieu herantretenden Aufgaben gerecht zu werden.

Geordnetes Verhalten, der in der adäquaten Zeit ablaufende Ausgleich zu dem adäquaten mittleren Gleichgewichtszustand, ist nämlich nicht nur von der bestimmten Struktur des Organismus abhängig, sondern auch *von den an ihn gestellten Aufgaben*. Diese erwachsen aus seinem Milieu und nur, wenn Struktur und Umweltvorgänge, die als Reize wirken, in bestimmter Weise aufeinander abgestimmt sind, kann die relative Ordnung erhalten bleiben. Die Umwelteinwirkungen dürfen keine solche Veränderung setzen, daß ein solcher Ausgleich in der adäquaten Zeit nicht möglich ist. Die Beobachtung lehrt, daß diese Situation in der Natur, im Leben der Organismen, verwirklicht ist. Nicht die ganze Umwelt ist das Milieu, in dem der Organismus lebt; jeder Organismus

hat *sein* Milieu, wie es besonders schön UEXKÜLL im Tierreich nachgewiesen hat. Nur wenn er die Möglichkeit hat, in diesem, seinem Milieu zu leben, kann der Organismus existieren. In diesem Milieu lassen sich die individuellen Normalkonstanten feststellen. Jetzt befindet sich der Organismus in der ihm adäquaten „ausgezeichneten“ Situation, wie ich es nenne. Die Möglichkeit seiner Existenz und seiner Leistung ist an seine Anpassungsfähigkeit an die Außenwelt, an die Fähigkeit, sich ein Milieu zu schaffen, gebunden. Beim Gesunden schon, in noch höherem Maße beim Kranken. Kommen nicht zu seinem Milieu gehörige Außenweltvorgänge durch ihre Stärke doch zur Wirkung, so wirken sie nur als Störungsreize. Es kommt nicht zur adäquaten Reaktion, d. h. dem Wesen des Organismus entsprechenden Leistungen, sondern zu *Katastrophenreaktionen*, wie ich es genannt habe, zu schweren Störungen im Systemzusammenhang des Organismus. Viele der Symptome bei Kranken — übrigens auch viele experimentellen Ergebnisse — stellen derartige Katastrophenreaktionen dar, weil infolge der Krankheit die der Gesundheit entsprechenden Beziehungen zwischen dem Organismus und seiner Außenwelt verändert sind und so vieles, was für den gesunden Organismus ein adäquater Reiz ist, für den veränderten nicht mehr adäquat ist. Sonst normale Reize werden eventuell nicht mehr erfaßt oder führen bei größerer Stärke zu einer katastrophalen Erschütterung des ganzen Organismus.

Wie Gesundheit allein durch geordnetes, so ist *Krankheit allein durch ungeordnetes Verhalten zu definieren*. Dadurch werden nicht nur die Leistungen gestört, die durch die Veränderungen direkt beeinträchtigt sind, sondern der ganze Organismus in seiner Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (s. hierzu besonders meine Darlegungen über das Verhalten der Hirngeschädigten).

Ungeordnetes Verhalten an einer Stelle bedeutet immer ungeordnetes Verhalten *mehr oder weniger des ganzen Organismus*. Differenzen in der Störung der einzelnen Leistungen entstehen dadurch, daß derselbe Grad von Unordnung bei verschiedenen Leistungen zu recht verschieden guten oder schlechten *Effekten* führen kann. Eine Irregularität des Herzschlages zeigt sich nicht nur in Störungen auf verschiedenen körperlichen Gebieten, sondern auch in seelischen Störungen und umgekehrt. Aber die Störung auf dem einen Gebiet kann sowohl subjektiv wie objektiv schon auffallend sein, während das auf dem anderen noch nicht der Fall zu sein braucht. *Gesundwerden d. h. Regulation gegenüber einer krankmachenden Veränderung bedeutet Beseitigung dieser Ungeordnetheit*. Das geschieht in seltenen Fällen durch Wiederherstellung, *meist durch Schaffung einer neuen Ordnung, durch Gewinnung eines neuen, dem veränderten Organismus angepaßten Milieus*. Ist dieses neue adäquate Milieu in Hinsicht auf die Leistung gewonnen, die durch die krankmachende Veränderung besonders gestört war, so werden auch *alle anderen Leistungen* mehr oder weniger geordnet. Das läßt sich bei organisch neurologischen Störungen oft sehr schön zeigen, gilt aber wohl auch für die nichtnervösen Störungen. Patienten mit *Kleinhirnerkrankung* haben oft ein Vorbeizeigen, ein Abweichen des Armes, außerdem Störungen in optischen, taktilen, räumlichen und Zeitschätzungsleistungen. Bringt man nun den erkrankten Arm in eine bestimmte Stelle, an der, wie sich in dem Fehlen des Abweichens und des Vorbeizeigens dokumentiert, auf motorischem Gebiete wieder ein adäquater Gleichgewichtszustand besteht, so sind jetzt auch sämtliche anderen Leistungen, die vorher gestört waren, wieder mehr oder weniger

korrekt. Dieser Situation entsprechen wieder überall Konstanten. Der ganze Mensch ist in seinem Verhalten dem Gesunden wieder ähnlicher geworden. Der Kranke fühlt sich dann subjektiv wohler und zeigt gegen früher zwar bestimmte Defekte, deren verhängnisvolle Wirkungen sind aber jetzt vermieden. Dieser neue Gesundheitszustand besteht nur solange, als dieses veränderte Milieu erhalten bleibt. *Die Aufgabe des Arztes ist es, dem Patienten ein Milieu zu schaffen, in dem er trotz des Defektes wieder Konstanten besitzt, d. h. geordnete Leistungen zu verrichten imstande ist*, wobei das Wort Milieu hier ebenso die Verordnung eines Medikamentes wie die Veränderung der Lebensgewohnheiten in verschiedenster Hinsicht umfaßt. In diesem Milieu befindet sich der Organismus wiederum in einer *ausgezeichneten Situation*.

Diese neue Ordnung geht immer einher mit einer *Einschränkung des früheren Milieus*, der Aufgaben, Leistungen, der Möglichkeiten des Individuums gegen früher. Aus dieser Beschränkung selbst können wiederum Störungen erwachsen. Das werden wir bei jeder therapeutischen Maßnahme beachten müssen. Wir werden zu erwägen haben, ob wir nicht durch die Einschränkung mehr Schaden als Nutzen stiften. Das gilt ebenso wie für die körperlichen Krankheiten — oder vielmehr in noch höherem Maße — für die seelischen. Um das richtig beurteilen zu können, sind wir wieder auf eine Erkenntnis der Gesamtpersönlichkeit verwiesen. Hier gewinnt eine bestimmte Wesenseigentümlichkeit des Menschen eine besondere Bedeutung: die Fähigkeit zur Betrachtung seiner selbst. Dadurch kann der Kranke auch zu seiner Krankheit Stellung nehmen, er ist fähig sich trotz der Störungen in der Welt zurechtzufinden, Schmerz zu ertragen u. a. m. Damit wird auch das „autoplastische“ Krankheitsbild, wie GOLDSCHIEDER diese Phänomene bezeichnet, wieder mehr in den Interessenkreis des Arztes gerückt.

Diesem neuen Zustand gehören — und damit kommen wir zu einem aus unserer Grundanschauung fließenden praktisch sehr wichtigen Punkt — *auf allen Gebieten gegen früher veränderte Konstanten* zu, sowohl auf seelischem wie körperlichem Gebiete: etwa ein abnorm pedantisches psychisches Verhalten, wie wir es bei vielen „geheilten“ Hirnverletzten feststellen, oder ein gegenüber früher veränderter Puls, Blutdruck, Blutzuckerwert asw. Diese die neue Ordnung garantierenden Konstanten sind jetzt unter *dem veränderten Milieu die normalen*. Wir dürfen nicht versuchen, sie zu verändern; dadurch würden wir nur neue Unordnung schaffen. Es gab eine Zeit, wo jedes *Fieber* bekämpft wurde; wir haben gelernt, das nicht zu tun, sondern die Temperaturerhöhung als eine jener Konstanten aufzufassen, die eventuell zur Herbeiführung des Heilungsprozesses notwendig sind. Hier hüten wir uns jetzt eine Konstante, die zu einer für den Organismus wichtigen Lebenssituation gehört, zu verändern, obgleich sie sehr wesentlich von der Norm abweicht. Es gibt viele solcher veränderter Konstanten, die wir heute noch als schädlich zu verändern trachten, während wir besser täten, sie zu erhalten. Vor allem gilt dies für gewisse Daueränderungen nach durchgemachter Krankheit. Ein tieferes Eindringen in das Wesen sowohl der Neurosen wie der Hirnschädigungen hat uns belehrt, daß nicht alle Abweichungen von der Norm Zeichen der Krankheit sind, sondern daß manche derselben Schutzmaßnahmen darstellen, um den Kranken vor gewissen Gefahren, die die nicht zu beseitigende Veränderung mit sich bringt, zu schützen — in gewissem Sinne also eine *Notwendigkeit für das Gesundsein*. Sie gehören in jenes Gebiet der Milieuänderung, die ein wieder einigermaßen

geordnetes Verhalten ermöglicht und so den Organismus vor Anforderungen schützt, denen er nicht gewachsen ist. Für diese Sachlage ließen sich mancherlei Beispiele aus dem Gebiete des vegetativen Systems anführen. Ärztliche Empirie hat gelehrt, daß es zweckmäßig ist, manchen erhöhten Blutdruck nicht therapeutisch zu beeinflussen — nicht nur, daß es gewöhnlich nicht gelingt, schadet schon der Versuch. Der Kranke fühlt sich bei einer gelungenen Senkung weniger wohl und zeigt Störungen, die er bei erhöhtem Blutdruck nicht hat. Werden wir lernen, jede derartige Erscheinung nicht an sich zu nehmen, sondern immer erst, ehe wir sie therapeutisch zu beeinflussen versuchen, nachzuforschen, wieweit sie *Zeichen der Unordnung oder schon Zeichen der neuen Ordnung* ist, eine neue, dem jetzigen Zustand adäquate Konstante darstellt, so werden wir mit größerer Sicherheit wissen, wann wir eine Abweichung beeinflussen sollen und wann nicht.

Wo wir mit der Therapie angreifen, ist nach der geschilderten Sachlage nicht von prinzipieller Bedeutung. Gewiß werden wir suchen, wie wir am schnellsten Ordnung schaffen, so, wenn wir bei einer besonderen Stärke der Verschiebung des Verhältnisses nach der parasymphathischen Erregung Mittel anwenden, die dieser Verschiebung entgegenwirken. Wir werden vor allem bei Lebensgefahr diese vor allem zu beseitigen uns bemühen, ganz unabhängig davon, ob wir damit dem Kranken nicht etwa für die Zukunft in gewisser Hinsicht schaden. Abgesehen von diesen Notmaßnahmen ist es aber relativ gleichgültig, wo wir angreifen; das zeigt sich ja sehr oft in der Praxis, indem wir gelegentlich mit den verschiedenartigsten Maßnahmen zum Ziel kommen. Das ergibt sich ganz natürlich aus der von uns vertretenen Auffassung des Wesens der Regulation. Deshalb ist es z. B. auch *kein prinzipieller Unterschied, ob wir eine Krankheit mehr von der psychischen oder der körperlichen Seite behandeln*. Es würde zu weit führen dieses so wichtige Problem der Beziehung des Psychischen zum Körperlichen hier auch nur mit einer gewissen Ausführlichkeit zu behandeln. Ich möchte nur soviel hervorheben. Nach unserer Auffassung können das Physische wie das Psychische nur als von uns durch besondere Methodik gewonnene Phänomene am Organismus, nicht als wirkliche Vorgänge im Organismus betrachtet werden. So wirkt auch nach unserer Ansicht weder Psychisches auf Physisches noch Physisches auf Psychisches, so sehr das auch bei oberflächlicher Betrachtung der Erscheinungen der Fall zu sein scheint, sondern immer handelt es sich um die Reaktion des ganzen Organismus, die wir bald in Abhängigkeit von etwas, was wir Psychisch nennen, bald von etwas, was wir Physisch nennen, betrachten, bzw. bei Betrachtung der Wirkungen am Index des sog. Psychischen oder Physischen feststellen. Was wir mit der psychischen oder physischen Einwirkung bewirken, ist immer eine Umwandlung des ganzen Organismus von der Unordnung zur Ordnung zu. Das zeigt sich deutlich etwa bei der Behandlung des Asthmas, wo wir mit seelischer Beeinflussung, mit anti-allergischen Maßnahmen und mit bestimmten Pharmacia, wie etwa dem Hypophysin eventuell die gleich gute Beeinflussung erzielen, sowohl der psychischen wie der rein körperlichen Erscheinungen. Ich brauche wohl kaum zu betonen, welch große Bedeutung ich dem psychischen Momente bei der Behandlung auch der körperlichen Krankheiten beimesse, wie ich andererseits fern davon bin, die sog. seelischen Erkrankungen, auch die Neurosen als rein psychische und allein psychisch zu behandelnde zu betrachten. Ebenso wie

man körperliche Krankheit auch psychisch behandeln soll, so auch die Neurosen auf körperlichem Wege. Beides bedarf aber besonderer Vorsicht, wie ich an anderer Stelle (Therap. d. Gegenw.) näher dargelegt habe.

VII. Einzelne Beispiele zur Darlegung der Anwendung der entwickelten Theorie zur Behandlung von Problemen auf dem Gebiete des vegetativen Lebens.

Unsere Ausführungen dürften berufen sein manche Probleme auf dem Gebiete des vegetativen Lebens zu klären bzw. manchen Streit zu schlichten. Wir können nur auf Weniges hier eingehen. Zunächst kommen wir nochmals auf das allgemeine Problem der *verschiedenen Wirkung des gleichen Reizes bei verschiedenem Ausgangszustand* und das eventuelle *Eintreten einer entgegengesetzten Wirkung* zu sprechen. Die quantitativ verschiedene Wirkung des gleichen Reizes, die stärkere bei niedrigem Ausgangszustand, die geringere bei höherem erklärt sich einfach, wenn wir uns erinnern, daß ja jede Veränderung die Tendenz hat sich nach dem Normalniveau wieder auszugleichen. Da natürlich die Ausgleichsvorgänge schon während der Einwirkung eines neuen Reizes in Gang sind, so erscheint, wenn vorher abnorme Verhältnisse (durch frühere Reize oder durch eine bestimmte Situation des Gesamtorganismus) vorhanden waren, die Wirkung des neuen Reizes verschiedenartig, eventuell entgegengesetzt als in anderer Situation, indem sie in verschiedenen Phasen des Ablaufes der vorherigen Erregung, eine bestimmte Wirkung bald mehr bald weniger begünstigt, bald in der gerade entgegengesetzt gerichteten Phase eventuell untergeht, diese eventuell sogar verstärkt. Eine Betrachtung von der allgemeinen Gesetzmäßigkeit des ausgezeichneten Verhaltens d. h. ja von der Beziehung zum jeweiligen Gesamtzustand und der Tendenz des Organismus diesen immer wieder einer bestimmten adäquaten Norm zuzuführen, macht aber diese Differenzen verständlich.

Schließlich wollen wir noch zwei spezielle umstrittene Fragen — als Paradigmata — kurz behandeln. Man hat festgestellt, daß die in der Ruhe ins strömende Arterienblut abgegebene Adrenalinmenge so gering ist, daß ihr eine Wirkung auf Blutdruck und Blutzucker nicht zukommen könne (P. TRENDELENBURG), und daraus geschlossen, die Funktion des Nebennierenmarkes bestehe nicht darin, Adrenalin in solcher Menge abzugeben, daß das Produkt eine physiologische Rolle spielt. Ist man aber zu diesem allgemeinen Schluß, der doch in Widerspruch zu der sonstigen Auffassung von der Bewertung der Nebenniere steht, berechtigt? *Wir beurteilen die Wirkung des Adrenalins aus den Ergebnissen unter ganz besonderen Versuchsbedingungen. Könnten die Milieuverhältnisse in der Ruhe nicht derartig andere sein, daß wir gar kein Recht haben, von den so gewonnenen Ergebnissen einen Rückschluß auf andere Situationen zu ziehen und könnte der in der Ruhe festgestellte Adrenaliningehalt nicht gerade den Anforderungen des Ruhezustandes entsprechen?* Daß die bei Tätigkeit, der „normalen“ Funktion gefundenen Adrenalinwerte ausreichen, um die spezifischen Reaktionen im Körper auszulösen, hat CANNON gezeigt. Unter der hier dargelegten Auffassung würde sich die Differenz in der Beurteilung des Adrenalins aufheben.

Daß wir die Wirkung einer experimentellen Maßnahme auf das Verhalten eines Tieres nur unter Berücksichtigung des Milieus richtig beurteilen können, wird besonders deutlich, wenn wir die Wirkung der Ausschaltung ausgedehnter Teile, ja des ganzen vegetativen Systems betrachten. CANNON und seine Mitarbeiterin konnten zeigen, daß nach der Zerstörung des ganzen vegetativen Systems die Tiere weiterleben, also trotz Zerstörung der sog. „Lebensnerven“ (L. R. MÜLLER). Aber — und das scheint uns das Wesentliche, meist nicht genügend beachtete: Dieses Weiterleben ist gebunden an das schützende Milieu des Laboratoriums. Unter den natürlichen Ansprüchen der Außenwelt sind die Tiere in ihrer Leistungsfähigkeit sehr beeinträchtigt und würden wahrscheinlich bei einem sich selbst völlig überlassenen Leben sehr bald zugrunde gehen. Bezeichnet man als Leben das Leben in natürlicher Situation, wie es dem Wesen des Organismus entspricht, so bedeutet die Ausschaltung des vegetativen Systems tatsächlich eine sehr große Lebensgefahr, ja höchstwahrscheinlich den Tod. Es geht also eigentlich nicht an, zu sagen, die Tiere können ohne vegetatives System weiterleben. Das Beispiel wird nur angeführt, um zu zeigen, wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Wirkung eines Experimentes sein muß und wie mancher Streit sich als überflüssig erweisen würde, wenn man bei der Beurteilung die jeweiligen Milieuverhältnisse in genauester Weise mit berücksichtigte.

VIII. Schlußbemerkungen.

Wir waren von der Vorstellung ausgegangen, daß die Körperorgane unter nervösem Einfluß stehen. Wir haben diese Vorstellung als unzureichend erkannt. Es hatte sich eine große Zahl von Faktoren nervöser und humoraler Art in der Fülle der Einzeluntersuchungen als bedeutungsvoll für das körperliche Geschehen ergeben. Dieses Tatsachenmaterial hatte auf dem Gebiete des vegetativen Systems in der zitierten Anschauung von KROETZ von einem *Kreislauf vegetativer Steuerungen*, in dem kein Ende abzusehen ist, seinen Ausdruck gefunden. Zu einem ganz entsprechenden Ergebnis muß man kommen, wenn man die neueren Erfahrungen auf dem Gebiete des animalen nervösen Geschehens berücksichtigt. So sehr viel mehr diese Anschauung gegenüber der früheren, die künstlich eine bestimmte Abgrenzung und Gliederung einzelner Vorgänge konstruierte, durch die größere Unbefangenheit der Beobachtung den Tatsachen entspricht, die keinen der einzelnen Vorgänge als führend herauszuheben gestatten, so kann sie doch noch nicht befriedigen. Sie stellt immer noch das Ergebnis einer voreingenommenen Betrachtung dar. Sie bringt zwar zum Ausdruck, daß es sich immer um ein ganzheitliches Geschehen handelt und kann auch verständlich machen, daß eine an einer Stelle nachweisbare Veränderung sich auch immer an anderen in entsprechender Weise feststellen läßt, sie kann aber nicht das *Zustandekommen von Leistungen überhaupt und die Bedeutung der einzelnen Faktoren für die Leistungen* begreiflich machen. *Höchstens noch die Rückkehr in einen Gleichgewichtszustand* des ganzen Organismus bei irgendwo einsetzender Störung. *Leben besteht aber nicht in Rückkehr zum Gleichgewicht — das wäre Stillstand —, sondern in Leistung.* Die Rückkehr zu einer bestimmten Ausgangslage ist nur die Vorbedingung für die Leistungen, die Garantie, daß bei gleichem Reiz gleiche Leistungen zustande kommen. *Leistung*

selbst ist nur verständlich vom Wesen des Organismus aus, dessen Kenntnis überhaupt erst eine nähere Charakteristik des adäquaten Gleichgewichtes gestattet. Leistung bedeutet jeweils bestimmte Gestaltung des ganzen Organismus; entsprechend der Aufgabe, vor der der Organismus steht, jeweilig ein Hervortreten eines ganz bestimmten Geschehens als Vordergrund gegenüber einem dieses stützenden Hintergrundgeschehen. (Nebenbei: Diesem Hervortreten entspricht nicht einer der durch die isolierende Methode herausgehobenen Teilvorgänge, sondern eine Leistung.) Regulation kann nur heißen: Ausgleich in dem Sinne und zu dem Ziel, daß die Leistungen garantiert werden, Ausgleich zu einem Mittel, das dem jeweiligen Gesamtzustand des bestimmt gestalteten Organismus adäquat ist. So verlangt jede *Betrachtung des Regulationsproblems eine Charakterisierung des Organismus und seiner Leistungen.* Eine solche ist von der Anschauung eines Kreislaufs der Regulationen allein nicht möglich. Deshalb bleiben auch die verschiedenen Einzeltatsachen, die die Untersuchung des vegetativen Systems zutage fördert, bei dieser Auffassung schließlich doch unverstanden. Erst von einer Betrachtung der einzelnen wirklichen Leistungen des Organismus aus kann man überhaupt richtig nach der *Bedeutung eines einzelnen im Experiment festgestellten Vorganges*, ebenso wie nach der Bedeutung der *verschiedenen morphologischen und funktionellen Differenzierungen innerhalb* des Organismus fragen.

Unsere Anschauung will keineswegs leugnen, daß diesen Differenzierungen für die Leistungen eine besondere Bedeutung zukommt; wir leugnen nur — und das in Konsequenz besonders der Ergebnisse, zu denen eine kritische Betrachtung der Tatsachen der Lokalisation im Großhirn uns geführt hat —, daß den einzelnen Abschnitten isolierte Leistungen zukommen, und daß es durch Läsion einzelner Abschnitte zu bestimmten isolierten Ausfällen kommt. Nicht isolierte Ausfälle konstatieren wir, sondern *Veränderungen der Verhaltensweisen des Organismus.* Diese Veränderungen sind je nach Erkrankung oder Zerstörung verschiedener Teile des Gehirns verschiedene. Das gleiche gilt auch je nach der Läsion verschiedener Teile des vegetativen Systems. Wir haben alle Veranlassung, diese verschiedenen Verhaltensänderungen bei verschiedenen Lokalisationen des krankmachenden Prozesses kennen zu lernen. Es ist unmöglich, das hier im einzelnen auszuführen. Hier wäre die Bedeutung besonders der sog. vegetativen Zentren im Gehirn zu erörtern, über die ja gerade in letzter Zeit die Literatur stark angewachsen ist. Die Lokaldiagnose, zu der wir unter Heranziehung dieser Tatsachen kommen, ist uns nicht nur deshalb wichtig, weil wir damit eventuell eine Möglichkeit zu bessernden lokalen Eingriffen gewinnen — hier liegt das Problem der lokalen Erkrankung und lokalen Behandlung, das der hier vertretene Standpunkt keineswegs außer acht läßt —, sondern weil wir auch nur so in richtiger Würdigung der eventuellen Dauereffekte die Neugestaltung des Organismus in richtiger Weise werden unterstützen können, indem wir wissen, welches Moment der Leistung etwa bei Schädigung bestimmter Lokalitäten dauernd verloren geht. In diesem Sinne sind die Untersuchungen der Einzelleistungen und der sog. Reflexe von größter Bedeutung, weil sie uns in den Störungen, die wir feststellen, auf Beschädigungen bestimmter Stellen hinweisen.

Auf Grund dieser Feststellungen können wir uns eine gewisse allgemeine Vorstellung der einzelnen Faktoren, die das vegetative System zusammensetzen, speziell der Bedeutung des Nervensystems, und schließlich auch der

beiden Komponenten des vegetativen Systems und der Bedeutung des vegetativen Systems im Gesamtgeschehen des Organismus machen. Ich muß verzichten, darauf näher einzugehen, speziell auch auf die hierher gehörigen von HESS und CANNON entwickelten Gesamtauffassungen einzugehen.

Wenn ich zum Schluß den von mir vertretenen Standpunkt gegenüber dem sonst meist üblichen kurz charakterisieren darf, so möchte ich dabei *nicht allein das Moment der ganzheitlichen Betrachtung* gegenüber der aus Teilen aufbauenden in den Vordergrund rücken, so wichtig es mir zu sein scheint, sondern etwas noch Allgemeineres: Der Standpunkt scheint mir vor allem eine *Verschiebung der Betrachtung von der Theorie zur Praxis darzustellen*. Vielleicht wird das manchem, dem die übliche isolierende Betrachtung der Grundtyp des empirischen Forschens zu sein scheint, paradox erscheinen. Aber die mit dieser Methode gewonnenen Tatsachen sind uns eben in Hinsicht auf die Erfassung der Wirklichkeit zum Problem geworden. Sie sind uns nicht mehr *die* Tatsachen, nach denen wir uns in jedem Falle richten, sondern Ergebnisse eines auf einer ganz bestimmten Theorie fundierten methodischen Vorgehens, deren Bedeutung immer wieder erst zu prüfen ist. Es liegt nicht an der *Unreinheit der Empirie am Krankenbett*, wenn die theoretischen Vorstellungen zu den Erscheinungen am Krankenbett nicht passen, sondern am Mangel der Theorie, und zwar besonders an der *methodisch unrichtigen Verallgemeinerung und Verabsolutierung der mit der isolierenden Methode gewonnenen Ergebnisse*. Der hier vertretene Standpunkt verkennt deren *Bedeutung keineswegs*, aber verlangt ihre immer neue Bewährung am Ganzen des empirisch gegebenen Menschen. Und wenn es im Zweifelsfall heute *bei Nichtübereinstimmung zwischen Theorie und Empirie am Krankenbett* allzuleicht heißen mag — in Variation eines bekannten Philosophenwortes — „um so schlimmer für die Empirie“, so heißt es für den hier vertretenen Standpunkt immer: „um so schlimmer für die Theorie“.

X. Das Drüsenfieber.

Von

HEINRICH LEHNDORFF und EMIL SCHWARZ-Wien.

Inhalt.

Literatur	Seite 775
---------------------	--------------

Erster Teil.

Klinik des Drüsenfiebers von H. LEHNDORFF-Wien.

I. Geschichte des Drüsenfiebers	783
II. Klinik	802
1. Statistisches	802
2. Allgemeines Krankheitsbild und Verlaufsformen	805
3. Prodromal- und Initialsymptome	810
4. Fieber	813
5. Lymphadenopathie	816
6. Milztumor	829
7. Manifestationen und Komplikationen	832
8. Anginen	846
III. Ätiologie	852
IV. Epidemien	858
V. Pathologische Anatomie	864
VI. Diagnose	871
VII. Prognose und Therapie	883
VIII. Nomenklatur	887

Literatur.

ALDER: Zur Morphologie der Monocyten. *Fol. haemat.* (Lpz.) **28**, 45 (1924).
ANDERSEN: Cas d'angine monocyte. *Acta med. scand.* (Stockh.) **26**, Suppl., 100 (1928).
ARNETH: Die Erkrankungen des Blutes und ihre Einteilung nach Blutzellreaktionen, speziell die lymphatische Reaktion. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 423.
— Die qualitative Blutlehre, Bd. 3. Die lymphatische Reaktion, besonders bei Infektionen usw. Münster: H. Stenderhoff 1925.
— Die speziellen Blutkrankheiten im Lichte der qualitativen Blutlehre. Münster: H. Stenderhoff 1930.
BAADER: Die Monocytenangina. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **140**, 277 (1922).
BAAR: Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. *Wien. klin. Wschr.* **1922**, 973.
— u. STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1928.
BAGINSKY: Zur Kenntnis der Lymphadenopathien des kindlichen Alters und ihre Behandlung. *Ther. Gegenw.* **1916**.
BAHN: Glandular fever with roseola. *Brit. med. J.* **1930 I**, 1110.
BALDRIDGE, ROHNER and HANSMANN: Glandular fever (infectious mononucleosis). *Arch. int. Med.* **38**, 413 (1926).
BALMER: Glandular fever with roseola rash. *Brit. med. J.* **1930 I**, 110.

- BASCH: Atypische Reaktionen des leukopoetischen Systems. *Fol. haemat. (Lpz.)* **31**, 19 (1924).
- BASS and HERMANN: Infectious mononucleosis in Childhood. *Med. Clin. N. Amer.* **1925**, 589.
- BAUMGARTNER: The surgical significance of acute glandular fever. *J. Michigan State med. Soc.* **24**, 243 (1925).
- BECKER: Klinische Beiträge zum Drüsenfieber. *Münch. med. Wschr.* **1931**, 1598.
- BELOTTI: La febbre glandulare. *Riforma med.* **12**, 446 (1896).
- BENEDICT: Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber. *Zbl. inn. Med.* **1929**, 1073.
— Demonstration eines Falles von Drüsenfieber. *Ges. Kinderheilk. Wien*, 11. Dez. 1929.
- BINGEL: Monocytenleukämie? *Dtsch. med. Wschr.* **1916**, 1503.
- BLAND: Glandular fever. An experimental investigation. *Lancet* **1930 II**, 521.
— Glandular fever. The protozoal nature of the experimental diseases. *Brit. J. exper. Path.* **12**, 311 (1931).
- BLECHMANN: La fièvre ganglionnaire. *Médecine* **10**, 629 (1929).
- BLOEDORN and HOUGHTON: The occurrence of abnormal leucocytes in the blood in acute infections. *Arch. int. Med.* **27**, 315 (1921).
- BLOOMFIELD: Glandular fever. *Progres med. Philad.* **1924**, 171.
- BOIS, DU: De la pathogénie de l'angine à monocytes. Thèse de Genève **1929**; *Acta med. scand. (Stockh.)* **73**, 237 (1930).
- BOURDET: Ce qu'on pense de la fièvre ganglionnaire. Thèse de Paris **1899**.
- BOURNET and SCOTT: Pertussis with a leucocytosis of 176 000. *Brit. med. J.* **1922 I**, 987.
- BREWER: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1921 I**, 582.
- BROGSITZER: Ein Beitrag zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. *Fol. haemat. Arch. (Lpz.)* **31**, 149 (1925).
- BRUIN, DE: Over lymphatische Reactie, Klierkoorts en lymphotrope vira. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1930 II**, 5828.
- BRUINING: Over lymphatische Reaktie. *Nederl. Mschr. Geneesk.* **10**, 455 (1921).
- BURNET: Glandular fever in Children. *Edinburgh med. J.* **34**, 89 (1927).
- BURNS: Glandular fever; report of an epidemic in the children's ward. *Arch. int. Med.* **4**, 118 (1909).
- BUTTENWIESER: Das sog. PFEIFFERSche Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 599.
- BYERS: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1904 I**, 71.
- CABOT: The Lymphocytosis of Infection. *Amer. J. med. Sci.* **145**, 335 (1913).
- CADY: The diagnosis of sporadic infectious mononucleosis (glandular fever). *Amer. J. med. Sci.* **175**, 527 (1928).
- CANTOR: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1930 I**, 1197.
— and SHULMANN: An obscure exanthem. *Brit. med. J.* **1930 I**, 976.
- CARINI: Sulla febbre glandolare o malattia di PFEIFFER. *Riv. Soc. Med. e Chir.* **1896**, 97.
- CARLSON, BROOKS and MARSHALL: Acute glandular fever; a recent epidemic report of cases. *Wisc. med. J.* **25**, 176 (1926).
- CARNOT, WEISSENBACH, BOLTANSKI et WEILL: Un cas d'angine à monocytes ou angine avec monocytose sanguine. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **43**, 1009 (1927).
- CHAPMAN: The glandular fever of childhood. *Lancet* **1897 I**, 555.
— A case of „infectious mononucleosis“. *Lancet* **1923 I**, 434.
- CHEVALLIER: L'adénolymphoidite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. *Edit. Rev. Path. comp. et Hyg. gén. Paris* **1928**.
— Sur la fièvre ganglionnaire des enfants. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **52**, No 21 (1928).
— et BARREAU: Adénopathies inguinales vénériennes non suppurées avec généralisation transitoire à les groupes ganglionnaires. *Soc. franç. Dermat.* 1925. p. 177.
— et BIZET: Angine ulcéreuse et pseudo-membraneuse, avec association fusio-spirillaire, polyadénopathie et mononucléose sanguine. Forme ulcéreuse de l'adéno-lymphoidite aiguë bénigne. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1928**, 52.
— et PARENT: Un cas de forme pharyngo-cervicale de l'adénolymphoidite aiguë bénigne. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1927**, 581.
- CLEMENS: Report of an epidemic of glandular fever. *Brit. J. Childr. Dis.* **4**, 517 (1907).
- CLERC: Les limites de la lymphadenose. *Rev. Méd.* **44**, 1 (1927).
— Lymphadénose aiguë bénigne. *Nouv. Traité Méd.* **9**, 417 (1927).
- COMBY: La fièvre ganglionnaire. *Méd. infant.* **1**, 15 (1894); **6**, 155 (1899).

- COMBY: La fièvre ganglionnaire chez les enfants. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52**, 906 (1928); J. Méd. **1928**, 884.
- COTRELL: Infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci. **173**, 472 (1927).
- CRAIK: The leucoblastosis of glandular fever. Brit. med. J. **1927**, 1056.
- CROSS: Condition simulating an acute leucemia (acute benign leucemia). Minnesota Med. **10**, 577 (1922).
- CURSCHMANN: Parotitis epidemica. Münch. med. Wschr. **1906**, 384.
- DAVIS: Glandular fever of PFEIFFER, report of a nursery epidemic. J. amer. med. Assoc. **92**, 1417 (1929).
- DECASTELLO: Akute Leukämie und Sepsis. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 217 (1925).
- DELCOURT: La fièvre ganglionnaire et la grippe à forme ganglionnaire. Policlinico Brux. **14**, 108 (1905).
- DEUSSING: Blutbild der akuten lymphatischen Leukämie bei Angina. Ärztl. Ver. Hamburg, **22**. Jan. 1918.
- Über diphtherieähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1918**, 513.
- Konstitutionell beeinflusste Anginen. (Anginen mit lymphatischer Reaktion.) Jb. Kinderheilk. **88**, 421 (1918).
- Über Plasmazellenlymphocytose. Jb. Kinderheilk. **89**, 245 (1919).
- Spezialformen der lymphatischen Reaktion bei infektiösen Erkrankungen. Med. Klin. **1920**, 722.
- DICK: Glandular fever. Brit. med. J. **1921 I**, 546.
- DÖBEL: Zur Ätiologie kindlicher Anginen. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1916**, 1015.
- DOWNNEY and MCKINLAY: Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leucemia. Arch. int. Med. **32**, 82 (1923).
- DURNO: Notes of a series of cases of glandular fever occurring in epidemic form. Brit. med. J. **1900**, 1313.
- ELKELES: Die Angina. Med. Klin. **1929**, 142.
- EVANS and ROBB: Glandular fever. Brit. med. J. **1930 I**.
- FEER: Zur lymphatischen Reaktion beim Kinde. Mschr. Kinderheilk. **42**, 157 (1929).
- FILATOW: Semiotik und Diagnostik der Kinderkrankheiten. Stuttgart 1892.
- FINKELSTEIN: Säuglingskrankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
- FISCHL: Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER und SCHLOSSMANN, 3. Aufl., Bd. 3. Leipzig: F. C. W. Vogel 1924.
- FISHER: The glandular fever of childhood. Lancet **1897 I**, 457.
- FLEISCHMANN: Monocytenleukämie. Ver. inn. Med. Berlin, 2. Febr. 1914. Berl. klin. Wschr. **1914**, 332.
- FONTANA: Alcune considerazioni su di un caso di cosiddetta angina monocitica. Minerva med. **8**, 407 (1928).
- FOX: Infectious mononucleosis; histology of a tonsil and lymphnode. Amer. J. med. Sci. **173**, 486 (1927).
- FREDBÄRJ, TELEMAK: Ein Fall von Mononucleosis infectiosa. Sv. Läkartidn. **1930 II**, 852. Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 764.
- FRENKNER: Angina agranulocytotica and angina monocytica. Acta oto-laryng. (Stockh.) **13**, 215 (1929).
- FREUND: Über den klinischen Verlauf der Infektion mit B. Paratyphi B. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 335 (1912).
- FRIEDEMANN u. ELKELES: Aus dem Formenkreis der Angina. Internat. Jb. Ohrenheilk. **29**, 285 (1928).
- Zur Ätiologie der Anginen mit mononukleärer Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1097.
- FRIESLEBEN: Ein durch Splenektomie geheilter seltener Fall von Spontanruptur der Milz. Dtsch. Z. Chir. **173**, 45 (1922).
- GALLI: La febbre ganglionare e una malattia autonoma. Gaz. med. Torino **1900**, 11, 12.
- Febbre ganglionare e criptodifteriche. Gaz. Osp. **34**, 189 (1914).
- GALLOIS: La grippe chez les enfants et la fièvre ganglionnaire. Bull. méd. **1899**, 361; **1901**, 177.
- GAUTIER: La fièvre ganglionnaire et ses complications renales. Rev. méd. Suisse rom. **1926**.

- GIAXA-SALVI, DE: Sulla febbre glandulare. *Pediatrics* **38**, 569 (1930).
- GILBERT and COLEMAN: Laboratory findings in an epidemic of glandular fever. *Amer. J. Hyg.* **5**, 35 (1925).
- GLANZMANN: Beiträge zur Klinik und Hämatologie des Drüsenfiebers. *Jb. Kinderheilk.* **124**, 250 (1929).
- Röteln und Drüsenfieber (benigne Lymphoblastosen). *Schweiz. med. Wschr.* **1929**, 445.
- Das lymphämoide Drüsenfieber. Berlin: S. Karger 1930.
- GLOOR: Ein Fall von Myeloblastenleukämie. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1096.
- GOLDMANN: Chickenpox with a blood picture simulating that in leukemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 1282 (1930).
- GOURICHON: Essai sur la fièvre ganglionnaire. Thèse de Paris 1895.
- GRAHAM: Is there such a disease as glandular fever? *Canad. med. Rev.* **6**, 111 (1897).
- GREENGARD: Infectious mononucleosis. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 115 (1930).
- GUINON: La fièvre ganglionnaire existe-t-elle? *Rév. Mal. Enf.* **1901**, 223.
- GULLAND: Discussion on „Leukemia and allied conditions“. *Brit. med. J.* **1926 II**, 590.
- GUNDOBIN: Die Lymphdrüsen. *Jb. Kinderheilk.* **64**, 529 (1906).
- GUTHRIE and PESSER: An epidemic of glandular fever in a preparatory school for boys. *Amer. J. Dis. Childr.* **29**, 492 (1925).
- HAAS: Acute glandular fever in Children. *Amer. J. Dis. Childr.* **3**, 261 (1912).
- HABERFELD, W. u. R. AXTER-HABERFELD: Über Pseudoleukämiesymptome als Folge von Zeckenstichen. *Wien. klin. Wschr.* **1914**, 149.
- HAINEBACH: Beitrag zur Ätiologie des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers. *Dtsch. med. Wschr.* **1899**, 26.
- HAJEK: Das Anginaproblem. *Wien. med. Wschr.* **1929**, 10.
- HAKEN: Monocytenangina mit letalem Ausgang. *Dtsch. med. Wschr.* **14**, 196 (1927).
- HALL: A case resembling acute lymphatic leucemia ending in recovery. *Proc. roy. Soc. Med.* **8**, 15 (1914/15).
- HAND: Six cases of so-called glandular fever. *Arch. of Pediatr.* **1900**, 754.
- HART: Infrequent anginas ect. *Ann. of Otol.* **37**, 855 (1928).
- HARTWICH: Über Angina mit lymphatischer Reaktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 238.
- Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. *Dtsch. Arch.* **163**, 257 (1929).
- HASSELMANN: Studies on glandular fever (Drüsenfieber PFEIFFER) with lymphoid reaction, report of first cases from tropics. *China med. J.* **45**, 385 (1931).
- HATZIGANU et GOIA: Sur l'angine monocyttaire. *Soc. méd. Hôp. Paris*, Tome **61**, p. 69. 1925.
- HEMPELMANN: Infectious mononucleosis with leucopenia. *Amer. J. Dis. Childr.* **1930**.
- HERZ: Die akute Leukämie. Wien 1911.
- Infektionen mit leukämischem Blutbild. *Wien. klin. Wschr.* **1926**, 835.
- HESS u. ISAAC: Über medulläre lymphatische Pseudoleukämie. *Mshr. Kinderheilk.* **21**, 442 (1921).
- HESSE: Zur Kasuistik des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers. *Jb. Kinderheilk.* **42**, 503 (1896).
- HEUBNER: Zusatz zur Arbeit von E. PFEIFFER. *Jb. Kinderheilk.* **29**, 257 (1889).
- HEUSSER: Lymphadenopathia meseraica. *Beitr. Chir.* **1923**, 130.
- HIRSCHFELD: Pathogenese der akuten Leukämien. *Handbuch der Krankheiten des Blutes von SCHITTENHELM*, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1925.
- HISLOP: Infectious mononucleosis or glandular fever. *Med. J. Austral.* **2**, 557 (1925).
- HITTMAYER: Aphthenseuche beim Menschen. *Med. Klin.* **1921**, 1112.
- Über akute Myelose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **140**, 148 (1922).
- HOCHSINGER: Das sog. Drüsenfieber der Kinder. *Wien. med. Wschr.* **1902**.
- HOCHSTÄTTER: Ein Fall von lymphatischer Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **14**, 61 (1912).
- HÖRSCHELMANN: Kasuistischer Beitrag zur Frage vom Drüsenfieber. *Jb. Kinderheilk.* **38**, 14 (1894).
- HOPMANN: Akute infektiöse Stammzellenvermehrung im Blut mit Heilung (Beitrag zur „Monocytenangina“). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 196 (1923).
- HRABOWSKI: Über Monocytenangina (Angina mit atypischer Lymphozythämie). *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1283.
- HUDSON: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1930/31**, 925.
- HUEPER: Infectious mononucleosis. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 817 (1929).
- IRELAND, BAETJER and RUHRÄH: A case of lymphatic leukemia with apparent cure. *J. amer. med. Assoc.* **65**, 948 (1915).

- JACKSON: The glandular fever of Childhood. *Lancet* 1897 II, 979.
- and SMITH: Lymphatic leucemia in acute infection after removal of the spleen. *Boston. med. J.* 172, 136 (1915).
- JAGIĆ: Reaktionen in den Blutbildungsstätten bei Infektionen. *Wien. klin. Wschr.* 1926, 1409.
- u. SCHIFFNER: Über lymphatische Reaktionen. *Wien. med. Wschr.* 1920, 27.
- u. SPÄNGLER: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- JAKOBOWITZ: Die selteneren Anginaformen. *Zbl. Hals-Nasen-Ohrenkrkh.* 15, 1 (1930).
- JAKOBSON: Das lymphatische Drüsenfieber. *Med. Klin.* 1931, 1145.
- JEDLIČKA: Formules hémalogiques anormales au cours des septicémies et importance des facteurs endogènes pour expliciter l'apparition de ces formules. A propos de 4 observations originales. *Sang* 2, 10 (1928).
- JOANNOVIC: Über Plasmazellen. *Zbl. Path.* 20, 1011 (1909).
- JOHANNSEN: Case of infectious mononucleosis with meningeal symptoms. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* 93 (1931).
- JONES: Acute glandular fever. *Amer. J. med. Sci.* 135, 346 (1908).
- JUNGBLÜTH: Beiträge zur Genese der akuten lymphatischen Leukämie. *M Schr. Kinderheilk.* 45, 323 (1929).
- KARGER: Das sog. PFEIFFERSche Drüsenfieber. *Med. Welt* 1930, 592.
- KASSOWITZ: Passagere lymphoide Reaktion (Myeloblastämie) nach einer Staphylokokkenangina mit subfebrilem Verlauf. *Wien. med. Wschr.* 1922, 451.
- KLEINSCHMIDT: Zur Kenntnis der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter. *Berl. klin. Wschr.* 1927, 1053.
- KNEYBERG: Über Drüsenfieber. *Jber. Med.* 1893, 501.
- KÖNIGSBERGER: Zur Klinik der Angina mit lymphatischer Reaktion. *Arch. Kinderheilk.* 80, 161 (1927).
- Monocytenangina oder maligne Diphtherie? *Dtsch. med. Wschr.* 1927, 883.
- Über Angina mit lymphatischer Reaktion. *Klin. Wschr.* 1927, 379.
- Die akuten Anginen im Kindesalter. *Klin. Wschr.* 1929, 1458.
- Angina und Anginose im Kindesalter. *Erg. inn. Med. u. Kinderheilk.* 35, 169 (1929).
- KORSAKOFF: Beiträge zur Lehre vom Drüsenfieber. *Arch. Kinderheilk.* 41, 321; 42, 193 (1905).
- KWASNIEWSKI u. HENNING: Die Monocytenangina. *Dtsch. med. Wschr.* 1926, 272.
- LABBÉ: La prétendu fièvre ganglionnaire. *Presse méd.* 1901, 177.
- LANDON: Conditions simulating acute lymphatic leukemia (infectious mononucleosis). *Amer. J. med. Sci.* 170, 37 (1925).
- LANGE, DE: Lymphatische Reaktion bei Grippe. *M Schr. Kinderheilk.* 37, 202 (1927).
- LANKHOUT: Drie merkwaardige gevallen ect. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1921 II, 322.
- LAVERGNE, DE et PILOD: A propos de trois cas d'angine aiguë avec adéno-pathie généralisée et mononucléose transitoire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 47, 856 (1923).
- LEAVINE: Glandular fever. *Brit. med. J.* 1922 II, 43.
- LEENDERTZ: Selbstbeobachtung eines Falles von akuter Lymphadenose mit Lymphocytose. *Med. Klin.* 1925, 206.
- LEHNDORFF: Das idiopathische Drüsenfieber. *Wien. klin. Wschr.* 1929, Nr 30; *Wien. med. Wschr.* 1930, Nr 8.
- Reaktionen und Krankheiten der blutbereitenden Organe im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.* 1931, Nr 31, 32.
- LENHARTZ: Über die lymphatische Reaktion bei Angina unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 159, 13 (1928).
- LEWIN: Angina mit lymphatischer Reaktion im Säuglingsalter. *M Schr. Kinderheilk.* 48, 300 (1930).
- LINDEMANN: Lymphoidzellige Angina, akute Lymphocytolenukämie und Agranulocytose. *Klin. Wschr.* 1930, 1451.
- LÖHE u. ROSENFELD: Über Monocytenangina mit anschließendem vorübergehend seropositivem Erythema nodosum. Zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose zwischenluetischer und nichtluetischer Angina. *Dermat. Z.* 53, 373 (1928).
- LOEWY: Glandular fever. *Brit. med. J.* 1930 I, 1110.

- LONGCOPE: Infectious mononucleosis (glandular fever) with a report of ten cases. *Amer. J. med. Sci.* **164**, 781 (1922).
- LORENTZ: Variationen im klinischen Verlaufe lymphoidzelliger Anginen. *Med. Klin.* **1928**, 1512.
- Zur Blutmorphologie der lymphoidzelligen Anginen bei supravitaler Färbung (Beitrag zur Monocytenfrage). *Klin. Wschr.* **1929**, 211.
- LUBLINSKI: Beiträge zur Frage vom Drüsenfieber. *Z. klin. Med.* **62**, 170 (1907).
- LUCAS and FLEISCHNER: The anemias. *ABTs Pediatrics*, Tome 4, p. 562. Philadelphia 1925.
- and WASHBURN: Blood and blood-building organs. New-York: Appleton & Co. 1928.
- LUST: Angina mit lymphatischer Reaktion (PFEIFFERs Drüsenfieber). *Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN*, 4. Aufl., 3. Bd., S. 75. Berlin: Vogl 1931.
- LYTTLE and ROSENBERG: Blood as diagnostic aid in differential diagnose of lymphadenopathies. *Ann. int. Med.* **2**, 747 (1929).
- MACKEY and WAKEFIELD: The occurrence of abnormal leucocytes in the blood of a patient with jaundice (infectious mononucleosis, glandular fever). *Ann. Clin. med. Baltimore* **1925**, 727.
- MARCHAND: Die Herkunft der Lymphocyten usw. *Verh. dtsch. path. Ges.* **16**, 5 (1913).
- Über ungewöhnlich starke Lymphocytose bei Infektionen. *Med. Klin.* **1924**, 48.
- MAUSBACHER: Das sog. PFEIFFERsche Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 594.
- MAYER: A case of glandular fever in an adult. *Med. Rec.* **1900**.
- MEIER: Kasuistischer Beitrag zur Monocytenangina. *Schweiz. med. Wschr.* **60**, 300 (1930).
- METTENHEIMER: Das sog. Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 598.
- MEYER, L. F.: Das sog. Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 600.
- MINOT: Non fatal case of infectious mononucleosis simulating acute leucemia with anemia and thrombopenic purpura. *Med. Clin. N. Amer.* **13**, 1 (1929).
- MOIR: Glandular fever in Falkland islands. *Brit. med. J.* **1930 II**, 822.
- MORAWITZ: Das Drüsenfieber. *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., S. 244. Berlin: Julius Springer 1926.
- u. DENEKE: Pathologische Leukocytosen. *Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STÄHELIN*, Bd. 4, 1. Abt. S. 82.
- MORLEY: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1921 I**, 452.
- MORSE: Glandular fever. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 1402 (1921).
- MOST: Zur Topographie und Anatomie der retropharyngealen Drüsenabscesse. *Verh. dtsch. Ges. Chir. Berlin* **2**, 239 (1900).
- Chirurgie der Lymphgefäße und der Lymphdrüsen. *Neue dtsch. Chir.* **24**, 146 (1917).
- MOUSSOU: De la fièvre ganglionnaire. *Rev. mens. Mal. Enf.* **1893**, 241.
- MÜNDEL u. FRANZ: Über Drüsenfieber. *M Schr. Kinderheilk.* **31**, 545 (1926).
- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- NANTA et LOUBET: Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *Fol. haemat. (Lpz.)* **16**, 75 (1913).
- NELKEN: Eine Angina mit lymphatischer Reaktion. *M Schr. Kinderheilk.* **31**, 151 (1926).
- NETOUŠEK: Akute Leukämie und Sepsis. *Wien. Arch. inn. Med.* **16**, 179 (1929).
- NEUMANN: Über akute idiopathische Halsdrüsenentzündung. *Berl. klin. Wschr.* **1891**, 1227.
- Zur Kenntnis der akuten idiopathischen Entzündung der retropharyngealen und oberen tiefen cervicalen Lymphdrüsen. *Arch. Kinderheilk.* **15**, 339 (1893).
- NYFELDT: Etiologie de la mononucléose infectieuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 590 (1929).
- Monocytic angina. *Hosp.tid. (dän.)* **73**, 7 (1930).
- OCHSENIUS: Das sog. PFEIFFERsche Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 600.
- OPITZ: Die Blutkrankheiten des Kindesalters. *Berl. Klin.* **35**, H. 389/390 (1928).
- ORGLER: Über begleitende Angina. *Jb. Kinderheilk.* **100**, 243 (1923).
- Das sog. PFEIFFERsche Drüsenfieber. *Med. Welt* **1930**, 597.
- OSLER: Discuss. zu HALL. *Proc. roy. Soc. Med.* **8**, 2 (1914/15).
- PAPPENHEIM: Erwiderung auf die kritischen Bemerkungen von TÜRK. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1905**, 591.
- Morphologische Hämatologie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1917**.
- Grundriß der hämatologischen Diagnostik. Leipzig 1911.
- PATTERSON: Leukemia. *Brit. med. J.* **1926 II**, 593.
- PFEIFFER: Drüsenfieber. *Jb. Kinderheilk.* **29**, 257 (1889); *Kongr. inn. Med.* 1908, S. 539.

- PELNAŘ: La septicémie et la leucémie aiguë. Presse méd. **1927 II**, 1271.
- POTTER: Infectious mononucleosis with case report. Virgin. Med. monthly **56**, 662 (1930).
— Analysis of literature on acute mononucleosis. Virgin. Med. monthly **57**, 664 (1931).
- PREUSS: Über Angina mit akuter Lymphoblastose (Lymphoblastenangina). Klin. Wschr. **1926**, 993.
- PRICE: Infectious mononucleosis. Amer. J. Dis. Childr. **40**, 581 (1930).
- PROTASSOW: Zur Kasuistik des „Drüsenfiebers“ (E. PFEIFFER). Jb. Kinderheilk. **32**, 363 (1891).
- RADFORD-ROLLESTON: Two cases of glandular fever simulating typhus. Lancet **1930 II**, 18.
- RAUCHFUSS: Zur Kasuistik des Drüsenfiebers (EMIL PFEIFFER). Jb. Kinderheilk. **31**, 461 (1890).
- REDDIK: Staphylococcus septicemia with leucemic blood picture. Dallas Med. J. **1928**, 129.
- REICHERT: Infectious mononucleosis. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 549 (1928).
- REMBE: Zur Ursache des Drüsenfiebers. Kinderarzt **1894**, Nr 11.
- RESCHAD u. SCHILLING: Über eine neue Leukämie usw. Münch. med. Wschr. **1913**, 1981.
- RICCA, BARBERIS: Alcune osservazione sulla „Angina monocitica“. Policlinico **36 I**, 522 (1929).
- ROESLING: Et Tilfaelde af Monocytangina. Hosp.tid. (dän.) **72**, 683 (1929).
- ROLLESTON: Glandular fever. Brit. med. J. **1930 I**, 925.
- ROSENTHAL: Über lymphatische Reaktion von TÜRK. Klin. Wschr. **1922**, 298.
- ROUSSEAU-STAINTE-PHILIPPE: De quelques effets indirects et peu connus de la grippe sur la région du cou chez l'enfant: adénopathie et pseudophlegmon par rhinopharyngite aiguë. Bull. Acad. Méd. Sci. Paris **1926**, 391.
- RUDOLF: Epidemic cervical adenitis. Brit. med. J. **1914 I**, 84.
- SALVERSEN u. MAGNUSSEN: Infectious mononucleosis. Norsk Mag. Laegevidensk. **1929**, 189.
- SANDALL: The glandular fever of childhood. Lancet **1897**, 433.
- SANDBERG: Das Türkische Krankheitsbild der lymphatischen Reaktion. Inaug.-Diss. Breslau **1920**.
- SCHAEFFER: Eine Epidemie von Febris glandularis (Drüsenfieber PFEIFFER). Jb. Kinderheilk. **69**, 526 (1909).
- SCHAEER: Eine Epidemie des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers. Verh. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden **1930**; Dresden **1931**. Leipzig: F. C. W. Vogel.
- SCHENK and PEPPER: Concerning the confusion between acute leucemia and infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci. **171**, 320 (1926).
- SCHIFF: Infectious mononucleosis (glandular fever). J. of Med. **10**, 117 (1929).
- SCHILLER: Five cases of PFEIFFERS glandular fever (Drüsenfieber). J. amer. med. Assoc. **44**, 401 (1905).
- SCHLEISSNER: Adenoiditis acuta. Ein Beitrag zur Lehre vom Drüsenfieber. Wien. klin. Wschr. **1911**, 310.
- SCHMIDTHEINY: Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. Schweiz. med. Wschr. **1927**, 241.
- SCHNEIDER: Blutuntersuchungen bei Keuchhusten. Münch. med. Wschr. **1914**, 303.
- SCHOBBER u. OPITZ: Atypische Erkrankung des myeloiden Systems mit enormer Hyperleukocytose und auffallend starker monocytärer Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1273.
- SCHRIDDE: Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Beitr. path. Anat. **1907**, 41.
- SCHULTZ: Über eigenartige Halserkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1495.
— Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin: Julius Springer **1925**.
— Zur Frage der Anginen mit atypischem Verlauf. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1213.
— Sind PFEIFFERSches Drüsenfieber und lymphoidzellige Angina identische Krankheiten? Klin. Wschr. **1930**, Nr 47.
— u. MIRISCH: Zur Frage der Anginen mit reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen im Blut (Morphologie und Systematik). Virchows Arch. **264**, 760 (1927).
- SCHWARZ, E.: Blutbild der akuten Leukämie und Ausgang in Heilung. Wien. klin. Wschr. **1924**, 326.
- „Infectious mononucleosis“, „Glandular fever“ (Drüsenfieber) und „Angina mit lymphocytärer Reaktion“ (Monocytenangina). Eine einheitliche Infektionskrankheit. Wien. Arch. inn. Med. **19**, 205 (1929).

- SCHWARZ, E: „Infektiöse Mononucleose“, „Drüsenfieber“, „Angina mit lymphocytärer Reaktion“ als einheitliche Infektionskrankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, Nr 4.
 — Zur Morphologie der akuten Leukosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 1 (1931).
- SEITZ: Extreme leucocytosis in pertussis. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 760 (1925).
- SIEVERS: Über Angina mit atypischer Lymphozytämie im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **49**, 429 (1930).
- SILBERSTERN u. PECHTEREWA: Ein Beitrag zur Frage der lymphatischen Reaktion (Blutbild bei einem Falle von Mastdarmkrebs). *Wien. Arch. klin. Med.* **19**, 47 (1929).
- SMITH: Infectious mononucleosis. *Med. J. Austral.* **1926**, 407.
- SNAPPER, RYKENS en TERWEN: Lymphat. Bloedbild by een acute infectie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1922 I**, 1169.
- SPENCER: An epidemic of glandular fever. *J. amer. med. Assoc.* **174**, 296 (1927).
- SPRUNT, J. M.: Infectious mononucleosis. *Long. Island med.* **24**, 201 (1930).
 — Apparently benign chronic lymph-nodes enlargement with at one time mononucleosis in blood. *Internat. Clin.* **3**, 105 (1931).
 — and EVANS: Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections (infectious mononucleosis). *Hopkins Hosp. Bull.* **31**, 410 (1920).
- STARCK: Über das Drüsenfieber. *Jb. Kinderheilk.* **31**, 454 (1890).
- STEINFELD and GOLDBERG: Acute infectious mononucleosis. *Med. J. a. Rec.* **123**, 639 (1926).
- STEFF u. WENDT: Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 645.
- STERNBERG, C.: Die Rolle der Lymphocyten bei den chronisch-infektiösen Entzündungen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **16**, 81 (1913).
 — Über akute Leukämie. *Wien. klin. Wschr.* **1920**, 553.
 — Blutkrankheiten. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von HENKE u. LUBARSCH*, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1926.
- STRUTHERS: Mesenteric lymphadenitis simulating appendicitis. *Edinburgh med. J.* **27**, 22 (1921).
- STURSBURG: Zur Differentialdiagnose zwischen akuter Leukämie und Sepsis mit besonderer Berücksichtigung der Sepsis bei Verkümmerng des Granulocytensystems. *Med. Klin.* **1912**, 520.
- TENCER: Über seltenere Formen der Halsentzündung. *Angina lymphoidea et agranulocytotica.* *Warszaw. Czas. lek.* **5**, 913 (1928).
- TERBRÜGGEN: Über das PFEIFFERSche Drüsenfieber. *Z. Hals- usw. Heilk.* **28**, 108 (1931).
- THORNTON: A case of glandular fever associated with erythema nodosum. *Brit. med. J.* **1900**, 14.
- TIDY: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1921 I**, 100.
 — Glandular fever and infective monocytosis. *Proc. roy. Soc. Lond.* **16**, 70 (1923); *Brit. med. J.* **1923 I**, 763.
 — Sepsis as a cause of lymphocytosis. *Quart. J. Med.* **17**, 210 (1924).
 — Glandular fever. *Brit. med. J.* **1930 I**, 881.
 — and DANIEL: Glandular fever and infectious mononucleosis with an account of an epidemic. *Lancet* **1923 II**, 205.
 — and MORLEY: Glandular fever. *Brit. med. J.* **1921 I**, 452.
- TILLESTON and LOCKE: The blood in scarletfever. *J. inf. Dis.* **2**, 375 (1905).
- TRAUTMANN: Beitrag zum Wesen des Drüsenfiebers unter besonderer Berücksichtigung des Lymphsystems und der Bakteriologie. *Jb. Kinderheilk.* **60**, 503 (1904).
 — Zwei weitere Fälle von sog. Drüsenfieber. *Münch. med. Wschr.* **1905**, 1101.
- TSCHIGAJEW: Contribution à l'étude de la fièvre glandulaire. *Zit. nach KORSÁKOFF*.
- TÜRK: Vorlesungen über klinische Hämatologie. *Wien: Wilhelm Braumüller* 1904, 1912.
 — Kritische Bemerkungen über Blutzellbildung. *Fol. haemat. (Lpz.)* **2**, 231 (1905).
- ULRICH and BLEYER: Acute lymphatic leucemia and infectious mononucleosis. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 191 (1931).
- USTVEDT: Lymphocyte angina and its clinical picture. *Arch. Med. scand.* **26**, 96 (1928).
- VIPOND: A plea for a more prominent position of glandular fever among infectious diseases with a report of twelve cases. *Pediatr.* **13**, 11 (1906).
- VOGL: Zum Krankheitsbilde der „infektiösen Mononucleose“. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 23.

- VOGL u. SCHWARZ: Über die Beziehungen der infektiösen Mononucleose zur Angina PLAUT-VINCENT. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1424.
- WEBER PARKES: Glandular fever and its lymphotropic blood picture; sometimes without obvious glandular enlargement. Med. Presse **130**, 65 (1930).
- Glandular fever and the Wassermann-Reaction. Brit. med. J. **1930 II**, 194.
- u. BODE: Beiträge zum „Drüsenfieber“. Münch. med. Wschr. **1931**, 1598.
- WENDT: Über benigne Lymphadenosen. Med. Klin. **1931**, 1583.
- WEST-PARK: An epidemic of glandular fever. Arch. of Pediatr. **13**, 889 (1896).
- WHITE: Lymphadenosis, an acute benigne disease, simulating acute leucaemia. Med. J. Austral. **1926**, 407.
- Lymphadenosis an acute benigne disease, simulating acute leucaemia. U. St. nav. med. Bull. **22**, 1700 (1925).
- WIDMAN: Un cas d'adénolymphoidite aiguë bénigne. Sang **3**, 178.
- WIECHMANN: Miliartuberkulose und sekundäre Myeloblastose. Med. Klin. **1922**, 1062.
- WILLIAMS: A note on the glandular fever of childhood. Lancet **1897 I**, 160.
- WILSON and CUNNINGHAM: A consideration on the supravital method of studying blood in cases of mononuclear cell response. Fol. haemat. (Lpz.) **38**, 14 (1929).
- WITTEHALL and COOK: A case of glandular fever. Brit. med. J. **1931 I**, 446.
- WITTS: Experimental monocytosis: Effects of dead bact. monocytogenes and of extracts of lymphatic glands. J. of Path. **1928 I**, 249.
- WOLTERING en HULK: Een gevaal van lymphat. Reactie by een acute infectie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1925 I**, 2344.
- WOOLF: Glandular fever. Brit. med. J. **1930 II**, 779.
- ZADEK: Fall von Angina mit extremer lymphatischer Reaktion. Verh. Kongr. inn. Med. **38**, 238 (1926).
- ZAPPERT: Über einige dem Kindesalter eigentümliche Erkrankungen der Nase. Dtsch. Klin. **7**, 190 (1905).
- ZIEGLER: Keuchhustenblutbild. Schweiz. med. Wschr. **1926**, 84.
- ZIKOWSKY: Über „Angina PLAUT-VINCENTI“, ein Beitrag zur Frage der Angina mit lymphatischer Reaktion. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1344.

I. Geschichte des Drüsenfiebers.

In den letzten Jahren wird in Europa das Drüsenfieber wieder entdeckt. Wir erleben das merkwürdige Ereignis, daß fast gleichzeitig an verschiedenen Orten des Kontinents dieselbe Affektion neu beschrieben wird, als eine durch eigenartige Symptome und typischen Verlauf gut charakterisierte Krankheitsentität, die nun als selbständige Infektionskrankheit ihren Platz in der Pathologie bekommen soll. Fast einstimmig wird dieser neue Morbus mit dem PREIFFERSchen Drüsenfieber identifiziert und so erlebt dieses nach 40 Jahren der Vergessenheit seine Auferstehung.

Die Geschichte des Drüsenfiebers ist ein typisches Beispiel für die alte Erfahrung, wie schwer es einer neuen Erkenntnis gelingt, sich durchzusetzen, welchem Übelwollen und welchen Widerständen sie ausgesetzt ist. Aber auch gleichzeitig ein Trost, daß die Wahrheit, wenn auch nach einem langen Stadium der Ablehnung und Vergessenheit, sich doch durchringt, um auf ganz neuen, oft merkwürdigen Wegen zur Geltung zu kommen. Es dürfte wohl kaum eine zweite Krankheit geben, die derartig mißverstanden wurde, wie das Drüsenfieber, wo immer wieder einzelne Symptomengruppen zu selbständigen Krankheiten ernannt wurden, bis es fast unmöglich war, aus dieser Wirrnis herauszufinden.

Der Geburtstag des Drüsenfiebers fällt in den September 1889, wo EMIL PFEIFFER, ein praktischer Arzt aus Wiesbaden, auf der Naturforscherversammlung in Köln einen Vortrag über dieses Thema hielt und zum ersten Male den Namen „Drüsenfieber“ gebrauchte. Diese erste Mitteilung enthält alle wesentlichen klinischen Symptome: die Eigenart des Auftretens und der Lokalisation der Halsdrüsen, die Mitbeteiligung der intrathorakalen und abdominalen Lymphdrüsen, das Symptom der Leber- und Milzschwellung usw. PFEIFFER hat auch Familien- und Hausepidemien beobachtet, wo sämtliche Kinder in gleicher Weise erkrankten.

Diese Mitteilung PFEIFFERS, die das Wesentliche der neuen Krankheit schildert, ist ein Beweis seines ausgezeichneten klinischen Blickes. Aus der Fülle der dem Arzt alltäglich sich darbietenden Lymphadenitiden ein selbständiges Krankheitsbild herauszuheben, zu erkennen, daß hier etwas anderes vorliegt, als eine sekundäre Halsdrüsenanschwellung nach Ekzem, Angina, Otitis usw. und in diesem banalen, symptomarmen Komplex die Manifestation einer Infektionskrankheit zu erkennen, muß als Zeichen einer ganz besonderen klinischen Begabung anerkannt werden. Das zweite besondere Verdienst PFEIFFERS ist die Erfindung der so einprägsamen und dabei so treffenden Bezeichnung „Drüsenfieber“.

Sicherlich ist es schon vor PFEIFFER manchem gut beobachtendem Arzte aufgefallen, daß es Lymphadenitiden gibt, die durch die Eigenart des Verlaufes vom gewohnten Typus abweichen und den Eindruck einer selbständigen Krankheit erweckt. So hat NIL FILATOW 1885 eine „idiopathische Entzündung der hinter dem oberen Ende des Sternocleidomastoideus gelegenen Drüsen“ beschrieben und als primäre Adenitis gedeutet.

Die erste Mitteilung PFEIFFERS fand zunächst allgemeine Zustimmung. Kinderärzte aller Länder erinnerten sich sofort, derartige Fälle gesehen zu haben, und bestätigten die Konzeption PFEIFFERS, daß hier eine selbständige Infektionskrankheit vorliege. Schon der Umstand, daß gerade die besten und erfahrensten Kinderärzte die PFEIFFERSche Lehre restlos anerkannten, hätte die späteren Kritiker vor allzu großer Aggressivität warnen sollen. Der erste war der Nestor der deutschen Pädiatrie, OTTO HEUBNER, der im Anschluß an die PFEIFFERSche Mitteilung die akute Form des Drüsenfiebers vollauf bestätigte. Er hat Drüsenfieber zum erstenmal im Jahre 1879 bei seinen eigenen Kindern gesehen. HEUBNER gesteht aufrichtig zu, daß er diese Krankheit bisher immer für eine lokale Drüsenaffektion angesehen habe, welche durch irgendeine von den benachbarten Schleimhäuten (Nase, Rachen, Mittelohr) ausgehende Infektion entsteht, aber dadurch sich als etwas Besonderes darstellt, daß sie zur Haupterkrankung wurde, während das ursächliche Schleimhautleiden in den Hintergrund trat. Er akzeptiert nun, durch PFEIFFERS Argumente überzeugt, dessen Ansicht, die der Drüsenkrankheit den lokalen Charakter nimmt und in ihr den Ausdruck einer allgemeinen Infektion sehen will. Hierfür spricht nach seiner Meinung die Mitbeteiligung der Leber und Milz, die familiäre Häufung der Fälle, ferner das gelegentliche Auftreten einer hämorrhagischen Nephritis. HEUBNER bereicherte die Symptomatologie noch durch die Mitteilung einer Verlaufsvariante mit mehrfachen Reprisen und eines Falles mit urtikariellem Exanthem.

Das folgende Jahr bringt zwei wertvolle Mitteilungen, eine des Schweizer Kinderarztes v. STARCK und eine zweite des russischen Pädiaters RAUCHFUSS. Beide bestätigen die bisherigen Erfahrungen und erweitern die Symptomatologie der neuen Krankheit. RAUCHFUSS betont besonders die Inkongruenz zwischen dem geringfügigen Primäraffekt im Rachenraum und den großen Lymphomen. 1891 hat PROTASSOW als erster die Drüsenfieberconjunctivitis gesehen und den eigenartigen, durch Relapse unterbrochenen Temperaturverlauf dargestellt.

Es hatte also den Anschein, als wäre die Lehre vom Drüsenfieber am besten Wege, allgemeine Anerkennung zu finden. Da ergab sich im Jahre 1891, zwei Jahre nach der PFEIFFERSchen Mitteilung, das erste große Mißverständnis. Es erschien die Publikation des Berliner Kinderarztes H. NEUMANN, die, ohne es zu wollen, große Verwirrung in die ganze Frage brachte. Die Arbeit führt den Titel „*Akute idiopathische Halsdrüsenentzündung*“. NEUMANN will aus dem Kreis der Lymphadenitiden im Kindesalter eine besondere Form als selbständigen Symptomenkomplex herausheben. Die akute idiopathische Entzündung der in der Tiefe des Halses hinter dem Kieferwinkel liegenden Drüsen ist nach seiner Schilderung eine gut charakterisierte, eigene Krankheitsform. Er betont ausdrücklich, daß diese Lymphadenitis etwas anderes ist, als das PFEIFFERSche Drüsenfieber. Bei PFEIFFER waren es ältere Kinder, hier Säuglinge und Kleinkinder; bei fast der Hälfte seiner Fälle trat Vereiterung der Drüsen auf, was beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber nicht vorkommt. Die Darstellung ist so klar, daß man es heute gar nicht begreifen kann, wieso die NEUMANNsche Adenitis später mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber zusammengeworfen und immer wieder damit verwechselt werden konnte.

Noch bedeutungsvoller und folgenschwerer war es, daß das Problem des Drüsenfiebers von Anfang an von den französischen Kinderärzten völlig mißverstanden wurde. Nur in den ersten Publikationen findet sich ein Verstehen der PFEIFFERSchen Tendenz. MOUSSOUS bereicherte die Kasuistik durch gute Beobachtungen; er beschrieb einen Fall mit pertussisartigem Husten infolge mediastinaler Adenopathie. DESPLATS ergänzte die Symptomatologie durch den wichtigen Hinweis auf die Mitbeteiligung der peripheren Drüsen, indem er als einer der ersten auf das Anschwellen der axillaren und inguinalen Lymphdrüsen aufmerksam machte. Das Mißverstehen begann im Jahre 1894 als COMBY seine erste Publikation über *fièvre ganglionnaire* veröffentlichte. Die große Autorität des hervorragenden französischen Pädiaters ist schuld daran, daß die Absicht PFEIFFERS in der französischen Literatur von Anfang an falsch gedeutet wurde. Denn was COMBY und seine Schüler beschreiben, ist eine andere Krankheit als das PFEIFFERSche Drüsenfieber. Schon in der ersten Arbeit und noch in vielen späteren bis in die jüngste Zeit wird die *fièvre ganglionnaire* folgendermaßen geschildert: ein Leiden, das besonders Säuglinge und Kleinkinder befällt, eine akut fieberhafte Affektion mit meist einseitigen, seltener beiderseitigen Schwellungen der Lymphdrüsen zwischen dem Angulus maxillaris und dem Warzenfortsatz. Die Drüsen sind schmerzhaft, überdauern oft lange die Fieberperiode und vereitern ziemlich häufig. Die Eintrittspforte ist der Nasenrachenraum, wobei der Katarrh oder die Angina minimal gewesen sein können; die lokalen Veränderungen im Rachen sind zur Zeit des Auftretens der Drüsenschwellungen oft schon geschwunden.

An dieser Auffassung des Drüsenfiebers halten sowohl COMBY und seine Schüler als auch die meisten französischen Pädiater auch heute noch fest.

Es ist zweifellos richtig, daß dieses von COMBY geschilderte Krankheitsbild existiert, daß derartige Fälle zur Zeit der grippalen Infektionen, im Anschluß an oft unscheinbare Rhinopharyngitiden gehäuft, sogar epidemieartig auftreten, und daß sie infolge der Inkongruenz zwischen der unscheinbaren Primärerkrankung und den mächtigen Folgeerscheinungen klinisch als selbständige Krankheit imponieren. Dieser Symptomenkomplex ist so eigenartig, daß er es vielleicht verdient, durch einen eigenen Namen gekennzeichnet zu werden. Man hätte dieses Syndrom idiopathische Halsdrüsenentzündung oder sonstwie nennen können, *aber niemals Drüsenfieber*. Denn gerade das haben PFEIFFER, HEUBNER, STARK, RAUCHFUSS nicht gemeint. Das PFEIFFERSche Drüsenfieber ist nicht eine *Lokalerkrankung, sondern eine infektiöse Allgemeinerkrankung des lymphatischen Systems*. Der COMBYsche Typus, wahrscheinlich dasselbe, wie die NEUMANNsche idiopathische Halsdrüsenentzündung, ist eine *lokale Lymphadenitis*.

Von dem Moment der Aufstellung der neuen Formen des Drüsenfiebers, des „Typ NEUMANN“ und des „Typ COMBY“ beginnt die große Verwirrung. Das Krankheitsbild war durch PFEIFFER und die späteren Beobachter in den wenigen Jahren, die seit der Entdeckung vergangen waren, noch nicht genügend scharf umgrenzt worden. Es wäre noch viel sorgfältige Beobachtung nötig gewesen, um das Bild dieser symptomarmen Affektion, deren wesentlichste Zeichen ja nur Fieber und Lymphdrüsenanschwellungen sind, auszugestalten und zu ergänzen, um es von den sekundären Adenitiden genügend scharf abgrenzen zu können. Seit 1894 wurde aber die COMBYsche fièvre glandulaire ebenso wie die NEUMANNsche idiopathische Adenitis mit einer erstaunlichen Selbstverständlichkeit von fast allen Forschern mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber identifiziert. Die weitere Folge war, daß alle möglichen, ganz heterogenen Zustände Drüsenfieber genannt wurden, wo Fieber und Lymphdrüsenanschwellungen die Hauptsymptome bildeten. Das ganze Bild des Drüsenfiebers, so gut gesehen von PFEIFFER und HEUBNER, wurde dadurch immer unklarer und verwaschener.

Dies bot den bequemen Anlaß für die Kritiker, die mit Heftigkeit das Problem diskutierten, um die Selbständigkeit der Affektion zu bekämpfen. In ihrem Furore bemerkten sie gar nicht, daß sich ihre Angriffe eigentlich gegen ein ganz anderes Krankheitsbild richteten als das PFEIFFERSche Drüsenfieber.

Die Geschichte des Drüsenfiebers in dem folgenden Jahrzehnt ist ausgefüllt von intensiven Bemühungen französischer, italienischer und schließlich auch deutscher Autoren, den *Morbus Pfeiffer* zu widerlegen. Um die Selbständigkeit des Krankheitsbildes zu bekämpfen, wurde das Rüstzeug der Bakteriologie, der normalen und pathologischen Anatomie, es wurden die Lehren der Konstitutionspathologie mit vielem Eifer herangezogen.

Schon 1893 meinte MOUSSOUS, daß beim Drüsenfieber keine Krankheitsentität vorliege, sondern, daß vielmehr ein entzündlicher Prozeß der oberen Luftwege, wenn auch klinisch nicht mehr faßbar, das Primäre sei; dieser schaffe die Disposition zum Eindringen der Bakterien in die Halslymphdrüsen.

1900 lehnte BOUTAN die Selbständigkeit des Drüsenfiebers strikt ab, und sieht in ihm nur eine anatomische und klinische Varietät der akuten katarrhalischen Rachenentzündung, die *Adenitis*. Er meint, daß es von der Virulenz des Erregers

und von der Beschaffenheit des Gewebes abhängt, ob eine Adenoiditis mit oder ohne „Pfeiffersymptome“ verlaufe. Das Drüsenfieber ist keine Krankheit, sondern ein gelegentliches Syndrom.

GALLOIS schafft nun weiter Verwirrung, indem er die Drüsentumoren als Folgezustand der Grippe ansieht und als „*boubo adénoïdo-grippal*“ bezeichnet, ein Name, der in die französische Literatur Eingang gefunden hat, er wurde auch von DELCOURT akzeptiert, der das Drüsenfieber als „*grippe a forme ganglionnaire*“ ansieht.

Mit welchem Eifer die französischen Autoren am Jahrhundertbeginn gegen das Drüsenfieber vorgegangen sind, mögen zwei Zitate illustrieren. LABBÉ schreibt in einem Artikel „*la prétendue fièvre ganglionnaire*“ folgendes:

„Seit dem Tage, wo PFEIFFER das „Drüsenfieber“ erfunden hat, ist der Name nur durch einen glücklichen Zufall in die Literatur gekommen. Das Drüsenfieber ist gar keine spezifische Drüsenaffektion, nicht kontagiös, läßt sich überhaupt mit keiner Infektionskrankheit vergleichen und ist die Folge einer leichten naso-buccopharyngealen Entzündung. Die Drüsenaffektion ist die zweite Etappe und scheint nur manchmal die erste zu sein.“ „Man hat wirklich Mühe zu begreifen, wieso man da überhaupt an eine Krankheitsentität denken konnte. Es gibt doch auch keine *fièvre icterique* oder *articulaire* oder *réral*, warum dann eine *fièvre ganglionnaire*?“ „Nur dadurch, daß im Kindesalter das noch mächtig entwickelte Lymphgewebe geneigt ist, auf Infekte mächtig zu reagieren, wird der Schein eines selbständigen Krankheitsbildes vorgetäuscht.“

Noch schärfer ist GOUINON in einer Arbeit, die den Titel führt: *La fièvre ganglionnaire existe-t elle?* Ausdrücklich wird die Ausmerzung des Namens Drüsenfieber aus der klinischen Terminologie verlangt. „Der Erfolg, den PFEIFFER hatte, als er 1889 diesen klinischen Typ isolierte, komme wohl daher, daß dieses kurze, zusammengesetzte Wort so bequem war, bei der natürlichen Trägheit des menschlichen Geistes diesen der Mühe überhob, sich über die Natur, die Ätiologie, die Stellung der Krankheit in der Nosologie Gedanken zu machen.“ „Das Drüsenfieber verdient nicht die Ehre eines eigenen Namens, die Bezeichnung ist irreführend und verdeckt viel Unwissen.“

CHEINISSE ist der einzige unter den französischen Autoren dieser Zeit, der sich PFEIFFERS annimmt, und das Drüsenfieber anerkennt. Er meint sehr klug, man könne wohl einen Namen erfinden, aber nicht eine Krankheit. „Der von PFEIFFER kreierte Terminus hätte sicher nicht das Glück gehabt, Anerkennung zu finden, wenn er nicht der Ausdruck einer klinischen Realität wäre.“

Woher stammt diese schroffe Ablehnung, dieser Ärger über das Wort „Drüsenfieber“, wie er sich in diesen Arbeiten ausprägt? Ich möchte glauben, daß die mißverständliche Auffassung COMBYs und seiner Schule daran schuld war. In Frankreich wurde die postanginöse Lymphadenitis colli der Säuglinge und Kleinkinder als „*fièvre ganglionnaire*“ bezeichnet. Dieses „Pseudodrüsenfieber“ ist tatsächlich nur scheinbar ein primäres Leiden, in Wirklichkeit aber ein klinisch interessanter Symptomenkomplex. Die Angriffe von LABBÉ und GOUINON sind irrtümlich gegen das PFEIFFERSche Drüsenfieber gerichtet; sie hätten sich gegen die COMBYsche *fièvre ganglionnaire* wenden sollen. Getroffen aber wurde die Idee, die Konzeption der Existenz einer selbständigen Infektionskrankheit.

Sogar nach der Wiederentdeckung des Drüsenfiebers in Frankreich durch CHEVALLIER, der unter den ersten war, die am europäischen Kontinente das Krankheitsbild wieder aufstellten, hält COMBY an seinem Standpunkte fest und gibt nur zu, daß möglicherweise das Drüsenfieber der Kleinkinder etwas anderes sei, als das der älteren Individuen. CHEVALLIER schließt die Kontroverse mit COMBY mit einer Aufforderung an die französischen Pädiater, der wir uns aus vollem Herzen für die deutschen Kollegen anschließen wollen. „Wenn nur unsere Kinderärzte systematische Blutuntersuchungen bei allen Kindern machen würden, die an fieberhaften Lymphadenitiden leiden, dann wäre die Nosologie der PFEIFFERSchen Krankheit rasch geklärt.“

Als Kuriosum sei noch ein Mißverstehen erwähnt, das zwar für das Schicksal des Drüsenfiebers ohne Bedeutung war, aber die Tatsache illustriert, daß PFEIFFERS Arbeit nicht nur nicht verstanden, sondern überhaupt nicht gelesen wurde. Wie konnte es sonst geschehen, daß COMBY (1928) E. PFEIFFER als Entdecker des Grippeerregers ansieht? Er schreibt: „Dr. E. PFEIFFER, auquel nous devions déjà la découverte du microbe de la grippe . . .“

Und JAMISON meint gar, daß PFEIFFER der erste gewesen sei, der beim Drüsenfieber den Influenzabacillus im Blute und in den Drüsen gefunden habe, was von POTTER (1931) gleichfalls ausgesprochen wird. Alle diese Autoren verwechseln E. PFEIFFER mit R. PFEIFFER. E. PFEIFFER hat nie bakteriologisch gearbeitet und auch kein Wort über Influenza publiziert. R. PFEIFFER aber, der Entdecker des Influenzabacillus, hat wieder niemals etwas über das Drüsenfieber geschrieben, das er wahrscheinlich gar nicht gekannt hat. —

Während das Drüsenfieber in Frankreich mißverstanden und schließlich seine Spezifität geleugnet wurde, brachten Publikationen aus anderen Ländern eine Zeitlang noch Fortschritte. Zunächst wurde ein Symptom entdeckt, das später zu großer Bedeutung gelangen sollte, die *Angina*. Schon 1894 teilte HÖRSCHELMANN mit, daß er bei Kindern im Verlauf des Drüsenfiebers Beläge auf den Tonsillen gesehen habe. Sogar, daß die Angina erst einige Tage nach den schon bestehenden Drüsenschwellungen erscheint, haben die so genau beobachtenden alten Ärzte festgestellt. Da PFEIFFER in seiner ersten Mitteilung angegeben hatte, daß der Rachen keine pathologischen Veränderungen zeigt, war man im Zweifel, ob Fälle mit Angina noch zum Drüsenfieber gerechnet werden dürfen. KORSAKOFF konnte in einer Familienepidemie die wichtige Beobachtung machen, daß ein Kind nur Drüsenschwellungen aufwies, seine Geschwister aber außerdem noch eine Angina.

Noch ein wichtiges Zeichen, die *Generalisation der Lymphdrüsenschwellungen*, die wir heute als ein Kardinalsymptom des Drüsenfiebers ansehen, wurde in dieser Periode bereits festgestellt. 1894 berichtet DESPLATS über das Auftreten von Axillar- und Inguinaldrüsen 8 Tage nach Beginn des Drüsenfiebers. Das gleiche beobachtete PARK WEST 1896 bei vielen Fällen während einer Epidemie.

Daß die Polyadenie so lange nicht erkannt wurde, erklärt sich vielleicht dadurch, daß bei der weitaus häufigsten Verlaufsform des Drüsenfiebers die Halslymphknoten zuerst und am stärksten befallen werden, während die Schwellungen in der Achsel und Leiste später auftreten, viel kleiner und schmerzlos bleiben, so daß sie übersehen werden können. Wenn man die mitgeteilten Krankengeschichten genau durchliest, so kann man auch bei jenen Autoren, die immer nur von Drüsenumoren unter dem oberen Drittel des Kopfnickers

berichten und die Mitbeteiligung anderer Drüsen gar nicht erwähnen, die Multiplizität der Drüenschwellung finden.

Ein Beispiel aus der Arbeit von KORSAKOFF, das einen typischen Fall bei einem 5jährigen Knaben betraf. Neben den für das Drüsenfieber als charakteristisch angesehenen Drüsenumoren fanden sich bis taubeneigroße Unterkieferdrüsen, dann auch eine Drüsenkette am hinteren Rand des Sternocleidomastoideus. Weiter schreibt der Autor: „Kleine Drüschchen, die größer als eine Erbse und kleiner als eine Nuß und nur wenig druckempfindlich sind, lassen sich auch in beiden Achselhöhlen und in der Leistenengegend durchfühlen.“ Die wichtige Erkenntnis, daß zum Krankheitsbilde des Drüsenfiebers eine universelle Beteiligung der Lymphdrüsen gehört, ging nicht mehr verloren.

Bis zum Ende des Jahrhunderts wurde durch kasuistische Mitteilungen die Symptomatologie noch erweitert: Berichte über Fälle mit Exanthenen (THORNTON, HÖRSCHELMANN), Studien über den Fieverlauf, über besondere Erscheinungen von seiten der Respirations- und Verdauungsorgane folgten. Eine weitere Bereicherung unserer Kenntnisse boten die Beobachtungen von Epidemien, wo die Art der Ausbreitung, Inkubationsdauer usw. studiert werden konnte (FEDELE in Italien, DURNO, BYERS u. a. in England und Amerika, BOTSCHKOSKY u. a. in Rußland). 1896 wurde von PARK WEST die erste große Epidemie in Amerika beobachtet.

Das Jahr 1897 bringt eine ganz ausgezeichnete Arbeit von WILLIAMS aus London, der auf Grund großer Erfahrungen alle Angaben PFEIFFERS bestätigt, für die Existenz des Drüsenfiebers als eigenartiger und selbständiger Infektionskrankheit eintritt und ausdrücklich betont, daß man echtes Drüsenfieber nicht mit der NEUMANNschen idiopathischen Adenitis verwechseln dürfe.

Die erste Monographie über das Drüsenfieber stammt von dem russischen Arzt KORSAKOFF aus dem Jahre 1905 und ist in deutscher Sprache erschienen. Hier wird auf Grund der schon recht großen Kasuistik eine ausführliche Beschreibung der Symptomatologie und des Verlaufes geboten. KORSAKOFF weist mit Nachdruck darauf hin, daß das, was von COMBY als Drüsenfieber beschrieben wurde und was NEUMANN als idiopathische Halsdrüsenerkrankung mitgeteilt hatte, ganz etwas anderes ist, als das PFEIFFERSche Drüsenfieber. Er bemüht sich intensiv, die Einwände der französischen und deutschen Kritiker zu entkräften und sucht mit guten Gründen die Existenz des Morbus Pfeiffer zu beweisen. Aber ohne Erfolg. Seine Arbeit fand keinen Widerhall mehr, denn auch in Deutschland hatte inzwischen der Kampf gegen das Drüsenfieber mit großer Intensität eingesetzt.

Von den Gegnern des Drüsenfiebers verdient HOCHSINGER am meisten Beachtung, weil seine Argumente logisch durchdacht sind und mit scharfer Dialektik vorgetragen werden. Das PFEIFFERSche Drüsenfieber gleicht nach seiner Ansicht jener Form der Scharlachadenitis, bei welcher durch die Drüsenentzündung selbst, unabhängig von der Primärerkrankung ein selbständiges Fieber bzw. ein neues Krankheitsbild hervorgerufen wird. Darum ist aber die Drüsenentzündung noch immer keine idiopathische, sondern doch nur eine sekundäre, von einer bestimmten Infektionskrankheit abhängige Erkrankung, deren erste Lokalisation sich im Wurzelgebiete der betreffenden Lymphdrüsen vorher etabliert hat. Er nimmt eine Erkrankung im Nasenrachenraum als Ursache

der Halsdrüsenaffektion an, erklärt die Schluckbeschwerden und die Rachenrötung als Zeichen einer Infektionslymphangoitis, einer Entzündung der Vasa efferentia, die von der Einbruchspforte zu den Lymphdrüsen hinleiten. Die primäre Erkrankung ist wahrscheinlich in vielen Fällen eine der klinischen Beobachtung nicht leicht zugängliche Entzündung der LUSCHKASchen Rachen tonsille.

Zur Erklärung der oft langdauernden Fieberzustände, der Universalität der Drüsenanschwellungen, des Milztumors, der gelegentlichen Hauterytheme und Nierenentzündungen stellt HOCHSINGER die Hypothese auf, daß die Bakterien nach Durchbruch des Bakterienfilters in den Lymphknoten eine allgemeine pyämische Infektion gesetzt hätten, was man als eine Reinfektion des Organismus von den infizierten Lymphdrüsen her auffassen könnte. Das epidemische Auftreten wäre durch die Annahme zu erklären, daß die dem Drüsenfieber zugrunde liegende infektiöse Erkrankung der Nasen-Rachenschleimhaut von einem Individuum auf das andere fortgepflanzt werde — mitsamt der Folgeerscheinung der fieberhaften Drüsenanschwellung. Daß vor allem Kinder am Drüsenfieber erkranken, sei aus der geringen Widerstandsfähigkeit des Lymphdrüsen Gewebes, und die Bevorzugung des mittleren Kindesalters aus der in dieser Periode stärkeren Entwicklung des adenoiden Schlundringes erklärbar. Es ist bedauerlich, daß HOCHSINGER der die gesamte Drüsenfieberliteratur genau gekannt hat, sich nicht kritisch mit ihr auseinandergesetzt hat. Es war doch nicht von vornherein anzunehmen, daß so viele Autoren aus allen möglichen Ländern. Kinderärzte wie HEUBNER, STARK, RAUCHFUSS, immer wieder den Irrtum begangen haben sollten, gewöhnliche sekundäre Lymphadenitiden als Primärerkrankung des lymphatischen Systems anzusprechen.

HOCHSINGERS Argumente sind an sich vollständig logisch und berechtigt. Von allen den Fällen, die zu jener Zeit Drüsenfieber genannt wurden, waren sicherlich die meisten sekundäre Lymphadenitiden, und verdienten die Kritik und die Ablehnung als primäre Infektionskrankheit.

Die Widerlegung der HOCHSINGERSchen Argumentation ist nicht schwierig. Daß das Drüsenfieber trotz Fieber, Milztumor, Nephritis, universeller Drüsenanschwellungen nicht eine Sepsis oder Pyämie ist, beweist schon der jedesmalige Ausgang in völlige Genesung. Die gleichen Zeichen einer Allgemeinerkrankung des lymphatischen Systems treten auch bei den leichtesten Fällen von Drüsenfieber in Erscheinung, wo jeder Verdacht einer septischen Infektion fernliegt. Gegen seine Ansicht, daß banale Infekte der Nasenrachenhöhle die Ursache der eigenartigen Drüsenanschwellungen seien, kann nach GLANZMANN angeführt werden, daß es bei Schnupfen, Rachenkatarrhen und Anginen niemals vorkommt, daß nacheinander, und noch dazu in einem typischen Intervall von 5—7 Tagen, Kinder und Erwachsene fieberhaft erkranken und daß jedesmal die gleichartigen charakteristischen Drüsenanschwellungen nicht nur lokal, sondern allgemein auftreten. Und wie will HOCHSINGER die Fälle erklären, wo die Angina sicher nicht vorher vorhanden war, sondern erst nach Tagen den schon bestehenden Lymphadenitiden nachfolgte?

Wir möchten meinen, daß HOCHSINGER gar keine Fälle der PFEIFFERSchen Krankheit gesehen hat; eine Drüsenfieberepidemie gab es damals in Wien nicht. Die Affektion, die er bekämpfte und mit seiner scharfen Dialektik erledigte,

war gar nicht das PFEIFFERSche Drüsenfieber, sondern jene Form der Lymphadenitis cervicalis, die COMBY bei Kleinkindern als fièvre glandulaire und NEUMANN als idiopathische Halsdrüsenentzündung beschrieben haben. HOCHSINGER hat jetzt, überzeugt durch die Argumente der amerikanischen und englischen Autoren seinen Standpunkt geändert und in der Diskussion zum Vortrage von LEHNDORFF erklärt, daß es augenscheinlich zwei ganz differente Drüsenfieber gibt, die nicht nur hämatologisch, sondern auch klinisch durch genügende Unterscheidungsmerkmale von einander getrennt sind.

Ein weiterer scharfer Gegner des Drüsenfiebers war der Münchner Arzt TRAUTMANN, der mit größtem Eifer die Resultate anatomischer und bakteriologischer Untersuchungen zusammentrug, um zu beweisen, daß der *Morbus Pfeiffer* keine Krankheit sui generis sei.

TRAUTMANN gibt zunächst zu, daß es sich um irgendeine Infektionskrankheit handelt, konzidiert auch weiter, daß die mächtigen Anschwellungen der Lymphdrüsen in keinem erklärbaren Verhältnis zu den nachweisbaren Affektionen im Rachen stehen. Anatomische Erwägungen, basierend auf den Arbeiten von MOST, führen ihn zur Überzeugung, daß dem Drüsenfieber eine Erkrankung des Nasenrachenraumes, und zwar meist der Pharynxtonsille zugrunde liegt; es handelt sich um eine sekundäre speziell lokalisierte Lymphadenitis, welche von einer Entzündung im Nasenrachenraum, von einer *Tonsillitis pharyngea* oder *Adenoiditis pharyngea acuta* ihren Ursprung nimmt.

Die von TRAUTMANN ausführlich mit vielerlei Gründen belegte Annahme, daß eine Entzündung der Adenoide das Primäre sei, bleibt nun für lange Zeit die geltende Ansicht der Pädiater.

Sein Gedankengang, daß die Drüsenanschwellungen am Halse durch eine dem Kindesalter eigentümliche Reaktionsbereitschaft der Lymphdrüsen zu erklären seien, die, infiziert von einer klinisch unscheinbaren Adenitis, mächtig reagieren und dadurch das Bild einer Primärerkrankung vortäuschen, wurde von einigen Kinderärzten akzeptiert (ZAPPERT).

In dem löblichen Bestreben, Ordnung in die Lymphdrüsenkrankungen des Kindesalters zu bringen, gelingt es SSOKOLOW auf anderem Wege eine neue Verwirrung hervorzurufen. Er verwendet das Wort *Drüsenfieber* wieder für etwas ganz anderes. Drüsenfieber nennt er jede Temperatursteigerung, die mit einem Prozeß in den Drüsen zusammenhängt, wo dieser im lymphatischen System auch immer sich abspielen möge: in den Adenoiden, in den Halsdrüsen, in den Thorax- oder Abdominaldrüsen, oder den Drüsen der oberen oder unteren Extremität. Nach seiner Meinung sollte man von „*Febris lymphatica*“ sprechen und je nach der Lokalisation hinzufügen: cervicalis, tracheobronchialis usw., nach der Art des Erregers: streptococcica, gripposa, tuberculosa; und nach dem Verlaufe: acuta oder chronica.

Die PFEIFFERSche Krankheit war schon ziemlich in Vergessenheit geraten, als SCHLEISSNER 1911 nochmals zu dieser Frage Stellung nahm. Er ist aber viel vorsichtiger als seine Vorgänger, denn er bezweifelt, daß seine „*Adenoiditis acuta*“ identisch sei mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber. Ganz mit Recht; denn das von ihm beschriebene Krankheitsbild ist wirklich etwas anderes, ist wieder nur eine durch Besonderheiten des Auftretens, der Lokalisation und des Verlaufes charakterisierte Lymphadenitis. In Übereinstimmung mit GLANZMANN sind wir der Meinung, daß in der Zeitperiode, wo alle diese ablehnenden

Arbeiten erschienen, das Drüsenfieber in Deutschland vollständig verschwunden war. Keiner der Ärzte dürfte wirkliche Drüsenfieberfälle vor sich gehabt haben, alle haben banale Nasen-Rachenaaffektionen mit sekundären Lymphdrüsenanschwellungen gesehen, die nichts mit der PFEIFFERSchen Krankheit zu tun haben.

Es ist sehr merkwürdig, daß PFEIFFER in den Kampf gegen sein Drüsenfieber nicht eingegriffen, sich nicht energisch gegen die Angriffe gewehrt hat. Ein einziges Mal nahm er dazu Stellung, am Kongreß für innere Medizin in Wien 1908. Noch einmal schildert er die typischen klinischen Zeichen und betont ausdrücklich, daß *zum Wesen der Krankheit eine Generalisation der Lymphdrüsen ebenso gehört, wie der Leber- und Milztumor*. Das Drüsenfieber ist eine *Infektionskrankheit* mit stets gleichbleibendem Verlauf. Er wehrt sich ganz entschieden gegen das Zusammenwerfen mit anderen Krankheiten und speziell gegen die von den Franzosen und auch einigen deutschen Autoren aufgestellte Form eines grippalen Drüsenfiebers. Wenn nur eine Drüse allein anschwillt, wenn die Drüse vereitert, dann handelt es sich nicht um die Infektionskrankheit Drüsenfieber, sondern um eine symptomatische Drüsenanschwellung, sekundär nach lokalen Entzündungsprozessen im Rachen oder Nasenrachenraum.

Diese Mitteilung, die das Wesentliche des Problemes so prägnant zum Ausdruck bringt, ist nur in den Kongreßberichten enthalten. PFEIFFER hat sie nicht ausführlich publiziert und auch keine weitere Arbeit über das Drüsenfieber folgen lassen. Sie erregte zwar keinen Widerspruch, aber auch keinen Widerhall, und gab keinen Anlaß zu weiterer Diskussion. Das Drüsenfieber war für die deutsche Pädiatrie schon erledigt, man sprach einfach nicht mehr darüber. Und dabei blieb es. Abgesehen von einem Bericht über eine Drüsenfieberepidemie in Dänemark, die SCHÄFFER 1909 auch in deutscher Sprache mitteilte, erschien keine Arbeit mehr über dieses Thema.

Dabei war SCHÄFFER, wenn er auch, dem damaligen Stand der Kenntnisse entsprechend, alles mögliche, was in der Literatur unter dem Namen Drüsenfieber beschrieben worden war, dazurechnet, am rechten Wege und fühlte instinktiv, daß hier etwas Eigenartiges und Besonderes vorliegt. Er sagt: „Je mehr die Krankheit von verschiedenen Seiten beleuchtet wird, desto klarer zeichnet sich ihr Umriß, und man sieht nach und nach das Bild einer akuten, kontagiösen, mitunter epidemisch auftretenden Krankheit.“

Das PFEIFFERSche Drüsenfieber war so in Mißkredit gekommen, daß es in Lehrbüchern nur aus historischen Rücksichten erwähnt wurde, als irrtümliche Deutung eines alltäglichen Symptomenkomplexes, dem man höchstens zubilligte, daß er als klinische Varietät interessant sei.

Warum ist eigentlich das Drüsenfieber so bald nach seiner Entdeckung mißverstanden und abgelehnt worden? Man hätte doch glauben können, daß die Heraushebung eines typischen Symptomenkomplexes aus der Menge der alltäglichen Lymphadenitiden zu einer Krankheitseinheit den Beifall der Ärzte finden würde, um so mehr als ein glücklich gewählter Name das Wesen des Leidens glänzend kennzeichnete. Das Gegenteil geschah. Eine Fülle von Mißverständnissen, Unklarheiten, ein Vergessen der ursprünglichen Idee PFEIFFERS, daneben noch Übelwollen und Konservativismus führten zur energischen Ablehnung.

In erster Linie war vielleicht die *unscharfe Abgrenzung* daran schuld und der Umstand, daß sich PFEIFFER in seiner ersten Publikation über die Pathogenese so unentschieden und unklar ausgedrückt hatte. Nachdem er sein Drüsenfieber als eigenartige, sogar in Epidemien auftretende Infektionskrankheit charakterisiert hatte, äußert er Zweifel, ob hier ein besonderer Krankheitszustand, eine Krankheit *sui generis* vorliege, oder ob es ein Abortivzustand eines andersartigen Krankheitsprozesses sei und diskutiert die Möglichkeit, daß es sich um atypische Röteln, Mumps oder Masern handeln könnte.

„Man hat den Eindruck“, sagt KARGER, „als hätte PFEIFFER recht verschiedenartige Krankheitsbilder, wo das führende Symptom Lymphadenitis war, gesehen und unter den Oberbegriff ‚Drüsenfieber‘ zusammengefaßt. Wie so oft in der Medizin hat dann die Erkenntnis, daß dies zu Unrecht geschehen sei, Übertreibungen nach der anderen Seite zur Folge gehabt, bis man schließlich den Begriff Drüsenfieber ganz fallen ließ, was wieder ein Unrecht war.“

Die unklare Konzeption des Krankheitsbildes wurde auch in den Publikationen späterer Autoren nicht beseitigt, und wurde später sogar noch viel ärger, als die bakteriologische Ära in der Medizin florierte. Alle möglichen Erreger wurden gefunden, und so galt das Drüsenfieber als Influenza- oder Streptokokkeninfektion oder septische Erkrankung durch verschiedene Bakterien.

Ein weiterer Grund liegt in der klinischen Eigenart des Drüsenfiebers selbst, seiner besonderen *Gutartigkeit* und *Symptomenarmut*. Bei der häufigsten Verlaufsform hat man immer den Eindruck eines leichten Leidens, das nur alltägliche, banale Symptome aufweist und stets zur Genesung führt. Drüsenanschwellungen am Halse, die gewöhnlich nach wenigen Tagen schwinden, sind Vorkommnisse, die die Kinderärzte alle Tage sehen. Der Name Drüsenfieber, so ausgezeichnet erdacht, kam aber leider gleichzeitig der Bequemlichkeit der Ärzte zu sehr entgegen, die damit jede fieberhafte Lymphadenitis benannten. Es wurde dann solange alles mögliche unter dem Namen Drüsenfieber geführt, bis gerade die guten Kliniker und erfahrenen Praktiker — verärgert über den Mißbrauch, der mit dieser Bezeichnung getrieben wurde — deren Eliminierung verlangten.

Daß es das Drüsenfieber als Krankheit so schwer hatte, sich bei den Ärzten durchzusetzen, liegt wohl auch darin begründet, daß sie gezwungen wurden, in der Frage der Entstehung von Drüsenanschwellungen völlig umzulernen. Man verläßt aber nicht gerne gebahnte Geleise. Es galt als Dogma, daß *Lymphadenitiden immer ein Folgezustand* eines primären und ursächlichen Entzündungsprozesses im Wurzelgebiete dieser Drüsen seien. Und darin lag vielleicht die größte Schwierigkeit, die der Anerkennung des Drüsenfiebers entgegenstand, daß nun verlangt wurde, eine *Lymphadenopathie als etwas Primäres* anzusehen.

Dazu kamen noch äußere Momente. Es war ein unglücklicher Zufall, daß es in Deutschland im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts keine Epidemien gab. Die Mehrzahl der Ärzte kannte daher das PFEIFFERSche Drüsenfieber nur aus Beschreibungen. Die sporadischen Fälle waren entweder schwer und gingen unter dem Namen Angina oder Diphtherie oder Pseudoleukämie; die leichten wurden als einfache Lymphadenitis überhaupt nicht registriert. Man hat beim Lesen der ablehnenden Publikationen den Eindruck, daß die meisten

Autoren gar nicht verstanden hatten, worauf es beim Drüsenfieber ankam, und bei der Schilderung ihrer Fälle ganz etwas anderes vor Augen hatten.

Man muß schließlich auch noch die Mentalität vieler Ärzte in Betracht ziehen, die zunächst einmal gegen jede neu entdeckte Wahrheit sich prinzipiell ablehnend verhalten, namentlich, wenn sie so einfach klingt. Das Vergnügen, eine Entdeckung durch scheinbar höchst exakte und wissenschaftlich fundierte Gründe widerlegen zu können, ist sicherlich sehr groß. Nur so ist es zu verstehen, daß die bakteriologischen und anatomischen Befunde mit solchem Eifer herangezogen wurden, um die Existenz des Drüsenfiebers zu bestreiten und daß dies so allgemeine Zustimmung fand. Doch dies alles hätte wohl nicht genügt, um das Drüsenfieber so gründlich in Vergessenheit zu bringen, wenn dieser Krankheit nicht von vornherein ein großer Mangel angehaftet hätte. Es ist dies das *Fehlen eines pathognomonischen Symptomes*.

Wäre das Drüsenfieber durch irgendein auffallendes Krankheitszeichen ausgezeichnet gewesen — einen Harnbefund, ein Exanthem oder dgl., dies hätte genügt, ihm bleibende Anerkennung zu verschaffen. Ein solches aber fehlte. Als das *pathognomonische Symptom*, das charakteristische *Blutbild*, die eigenartige *Lymphomonocytose* entdeckt wurde, war das Drüsenfieber längst erledigt und vergessen.

Freilich nur in Deutschland. Anders in England und Amerika; hier ging die durch PFEIFFER gewonnene Erkenntnis niemals ganz verloren. Abgesehen von den Jahren des Weltkrieges brachte jedes Jahr zahlreiche Mitteilungen sowohl über sporadische Fälle als über Epidemien. Dadurch erschien die Kontinuität erhalten. Die Ärzte hatten allerorts Kenntnis von dem klinischen Bilde des Drüsenfiebers, so daß von dem Momente an, als der Blutbefund als das dominierende Symptom der Krankheit entdeckt wurde, die mit dieser Blutveränderung einhergehenden Fälle als zum Drüsenfieber gehörend erkannt wurden.

Die Entdeckung des eigenartigen Blutbildes führte dort nicht auf derartige Abwege, wie in Deutschland, die Forschung geriet nicht so tief in den Irrgarten der „lymphatischen Reaktion“, aus dem ein Herauskommen so schwierig war. Ebenso war es mit der Angina. Auch diese wurde bald als Verlaufsvariante des glandular fever erkannt; von den abwegigen Ansichten über die Selbstständigkeit der „lymphatischen Angina“ „*Monocytenangina*“ usw. konnte England und Amerika rascher zurückfinden als Deutschland.

Die *Wiedergeburt der Lehre vom Drüsenfieber* erfolgte auf dem Umwege über die *Hämatologie*. Sicherlich wäre die PFEIFFERSche Lehre anders gewürdigt worden, wenn Blutuntersuchungen gemacht worden wären. Aber dies geschah nicht. PFEIFFER, HEUBNER, STARK, PROTASSOW und die vielen Autoren, denen das Verdienst gebührt, die Symptomatologie ausgebaut zu haben, haben das Blut nicht untersucht, und in keiner einzigen Arbeit der älteren Literatur findet sich eine Erwähnung eines Blutbefundes, weder in den zustimmenden, noch in den ablehnenden. Mag dies für die Zeit der ersten Publikationen noch begreiflich erscheinen, so ist diese Unterlassung in den späteren Jahren sehr erstaunlich. Es war dies doch die erste Blütezeit der Hämatologie, wo man mit den von EHRLICH entdeckten Färbemethoden bei allen Krankheiten nach Blutveränderungen suchte. Es ist möglich, sogar wahrscheinlich, daß gelegentlich das Blut bei Drüsenfieber angesehen wurde; aber man hat die Lymphocytose

als nichts Besonderes gewertet, da sie ja dem ersten Kindesalter eigentümlich ist. Es wurden damals hauptsächlich die quantitativen Verhältnisse beachtet, während das Atypische der lymphatischen Blutzellreaktion, die Kernatypien, die plasmazellige Umwandlung noch nicht erkannt werden konnte. Erst einer Verfeinerung der Analyse der Zellformen mit modernen Methoden war es vorbehalten, den für das Drüsenfieber charakteristischen Blutbefund aufzustellen.

Die ersten drei Jahrzehnte nach der Entdeckung des Drüsenfiebers bringen nur zwei unverwertbare Zahlenangaben (JONES, RUDOLF) sonst keinen Blutbefund. Erst im Jahre 1921 wird von TIDY und DANIEL bei einem Kinde, das zweifellos an Drüsenfieber erkrankt war, ein Blutbefund erhoben, der eine Lymphomonocytose von 85% mit allen charakteristischen Zellveränderungen zeigte.

Es ist heute kaum verständlich, daß die Zugehörigkeit dieses so eigenartigen Blutbildes zum Symptomenkomplex der fieberhaften Polyadenitis mit Milztumor so lange verkannt werden konnte. Die sonderbaren Wege, die die Forschung ging, die eigenartigen Deutungen, welche die Blutalteration erfuhr, zu verfolgen, ist höchst lehrreich. Die Hämatologie war im Anfange schuld an der Verwirrung, dieselbe Spezialdisziplin, der wir jetzt, nach zwei Jahrzehnten der Irrungen verdanken, daß sie das führende Symptom des Drüsenfiebers geliefert hat. Man kann es sich gut vorstellen, daß bei den ersten Fällen, wo man die mächtige Vermehrung pathologischer Lymphocyten im Blute sah, dieses Symptom so sehr in das Zentrum der klinischen Betrachtung rückte, daß man gar nicht auf den Gedanken kommen konnte, es könnte sich um eine gutartige Lymphdrüsenaffektion handeln. Nach allen Erfahrungen mußte eine derartige Blutalteration als Zeichen einer lymphatischen Leukämie gedeutet werden und zur Stellung der hoffnungslosen Prognose veranlassen. Um so überraschender kam dann der Ausgang in Heilung, den zu erklären man nun die verschiedensten Hypothesen heranzog. Der erste dieser Fälle, der die Frage der lymphatischen Reaktion ins Rollen brachte, war die oft zitierte Beobachtung von TÜRK.

Ich muß es mir versagen auf die so interessante Geschichte der lymphatischen Reaktion und der benignen, symptomatischen Leukämien hier einzugehen; diese Affektionen finden ihre Schilderung und kritische Würdigung im II. Teile dieser Arbeit. Dort ist der lange Irrweg aufgezeigt, den die Forschung in dieser Frage ging: zuerst wurde die lymphomonocytäre Blutveränderung als klinische Rarität angesehen, dann als Reaktion eines konstitutionell abnormen Blutbildungsapparates oder eines lymphatischen Individuums gedeutet und spät erst als Symptom einer durch einen spezifischen Infekt bedingten Krankheit erkannt.

Ebenso wie die Überschätzung des faszinierenden Blutbildes, war später die Überwertung der *Angina* der Auffassung des Leidens als Krankheitsentität hinderlich. Die stets in gleicher Art aufscheinende Symptomenkombination: schwere, diphtheroide Angina, Drüsenschwellungen, Milztumor mit dem lymphomonocytären Blutbilde gaben Veranlassung, besondere *Anginaformen als neue selbständige Krankheitsbilder* aufzustellen.

Der erste war DEUSSING, der 1918 „*diphtherieähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion*“ beschrieb. 1922 erschien die wichtige Arbeit von WERNER

SCHULTZ über die „*Monocytenangina*“, die von vielen Autoren bestätigt, Eingang in die klinische Terminologie gefunden hat. 1923 nennt HRABOWSKI, da sie den Monocytencharakter der Zellen bezweifelt, die Krankheit „Angina mit atypischer Lymphocythämie“. Dann folgte HOPMANN, „Akute infektiöse Stammzellenvermehrung im Blute“; 1926 PREUSS, „Lymphoblastenangina“ und es war bei dieser drohenden Überfülle an Nomenklatur schon ein Fortschritt, als SCHULTZ und MIRISCH 1927 alle diese Formen als „Anginen mit reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen im Blute“ zusammenfaßten. Auch das Anginaproblem findet an anderer Stelle ausführliche Besprechung. An der Auffassung, daß diese neuentdeckten Anginen selbständige Affektionen seien, wurde in Deutschland noch lange festgehalten; daß sie ein Symptom, eine Verlaufsform einer anderen Krankheit sein könnten, wurde nicht in Erwägung gezogen, obwohl mancherlei Momente hätten stutzig machen müssen. Gehören doch universelle Lymphdrüenschwellungen, ein großer Milztumor, das Auftreten der Angina erst tagelang nach den Lymphdrüsen, das abnorm lange Persistieren der letzteren nach längst eingetretener Entfieberung und Heilung der Rachenaffektion gar nicht zum Symptomenkreis einer Angina.

Nun konnte es natürlich der Beobachtung nicht entgehen, daß Fälle mit der gleichen Blutreaktion vorkommen, bei denen die Angina vollkommen fehlt oder nur ein geringfügiges Symptom darstellt. Solche eigenartigen Fälle hat 1925 BROGSITTER als *lymphatische Reaktion* beschrieben und deutete sie als eine besondere Form einer septischen Allgemeininfektion. Auch FEER sah lymphatische Reaktionen mit und ohne Angina. Aber noch konnte man sich nicht zur Überzeugung durchringen, daß lymphocytäre Anginen zur gleichen Krankheit gehören wie Fälle gleicher Blutalteration ohne Angina. Einen großen Fortschritt bedeutete daher die Publikation von SCHMIDTHEINY aus der Klinik NÄGELI. Zum erstenmal wird hier, was einige Autoren (KÖNIGSBERGER) schon früher vermutet haben, klar ausgesprochen, daß es sich bei der lymphatischen Reaktion um ein klinisch einheitliches Bild handelt, für dessen Zustandekommen nicht konstitutionelle Momente von Bedeutung sind. Wenn es auch nicht als glückliche Konzeption bezeichnet werden kann, ein Krankheitsbild „Reaktion“ zu nennen, so bedeutete diese Arbeit doch insofern einen großen Fortschritt, als die lymphomonocytäre Blutveränderung nicht mehr als eine durch Konstitutionsanomalien bedingte „Reaktion“ angesehen wird, sondern als Symptom eines „Morbus“.

Während in Deutschland die Entdeckung der beiden Symptome, der Blutveränderung und der Angina, dazu führten, daß einmal das eine, ein andermal das andere so sehr in den Vordergrund gebracht wurde, daß man „Blutreaktionen“ oder „Anginatypen“ als neue selbständige Krankheiten aufstellte, nahm in Amerika und England die Entwicklung den umgekehrten Weg. Dort war das klinische Bild des Drüsenfiebers nicht vergessen und man erkannte bald, daß die Angina ein häufiges, aber durchaus nicht konstantes Symptom ist, und sah in dem Blutbefund das dominierende Zeichen, das alle die verschiedenen Verlaufsvarianten zu einer Krankheitseinheit verbindet.

Amerikanische und englische Ärzte hatten außerdem die Chance, größere Epidemien in Schulen oder Colleges beobachten zu können. Hier bot sich Gelegenheit, viele Fälle hämatologisch und klinisch zu verfolgen, und so konnte sich früher als in Deutschland die Überzeugung durchringen, daß sowohl die

leichtesten ambulanten wie die schwerst septischen, die Fälle ohne Rachenaffektion und die mit diphtheroïder Angina, die reinen Drüsenformen wie die mit Exanthenen, abdominalen oder thorakalen Erscheinungen einhergehenden Fälle zusammengehören, daß sie alle Verlaufsvarianten eines Krankheitsbildes darstellen.

Diese Erkenntnis begann sich Bahn zu brechen mit einer Arbeit von SPRUNT und EVANS über „*Infectious mononucleosis*“, „mononucleare Leukocytose als Reaktion auf akute Infektionen“, aus dem Jahre 1920. Die Autoren kommen zu dem Schlusse, daß unter den Infektionskrankheiten bei Erwachsenen, die Mononucleose im Blute aufweisen, eine Gruppe mit so konstanten Symptomen einhergehe, daß man sie als klinische Entität ansehen dürfe. Die Beobachtungen betrafen junge Menschen, zum Teil Studenten der John Hopkins University, die ohne oder nach längeren Prodromen fieberhaft erkrankten, worauf sich Drüenschwellungen am Halse und später in der Achsel- und Inguinalgegend einstellten; meist bestand auch Angina, in einem Teil der Fälle nur eine leichte Pharyngitis; oft ein Milztumor. Im Blute eine Leukocytenvermehrung auf 13—20 000 mit besonderer Vermehrung der großen Lymphocyten und Monocyten. Die Beschreibung der Zellen und die der Arbeit beigefügte gute farbige Abbildung zeigt deutlich alle Arten von Lymphoidzellen, zum Teil mit Plasmazellcharakter, Lymphoblasten mit Riederkern usw. Die Bedeutung dieser Arbeit liegt darin, daß zum erstenmal die Ansicht ausgesprochen wird, daß hier nicht unklassifizierbare Raritäten vorliegen, auch nicht eine „Reaktion“, sondern ein „Morbus“.

Ob die Benennung: „*infectious mononucleosis*“ von SPRUNT und EVANS erfunden wurde, oder ob sie schon früher gebraucht wurde, ist aus der Arbeit nicht zu ersehen. Die Autoren zitieren keine Vorgänger und wir konnten in der Literatur der vorhergehenden Jahre keine Arbeit unter diesem Titel finden. Andererseits wird „*infective mononucleosis*“ von TIDY so erwähnt, als würde es sich um eine allgemein bekannte Bezeichnung handeln. Wie immer dem sei, „*infectious mononucleosis*“ wurde von nun an von den amerikanischen Autoren und später auch von den Engländern als Name für eine wohldefinierte Krankheit akzeptiert.

Einige Fälle mit gleichem Verlaufe und Blutbefund, nur mit dem Unterschiede, daß stets Anginen verschiedenen Grades vorhanden waren, beschrieben BLOEDORN und HOUGHTON und nannten die Krankheit „*akute Lymphoblastosis*“.

Der erste, der wieder das Wort *Drüsenfieber* gebraucht, ist H. LETHEBY TIDY aus London. Im Jahre 1921 berichtet er in einer kurzen Zuschrift an das Brit. med. Journal, daß derzeit in London eine *Epidemie von „glandular fever“ herrsche, das mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber identisch sein dürfte*. Im März 1921 erschien dann die ausführliche Publikation in Gemeinschaft mit MORLEY, die die gesamte Literatur kritisch würdigt, und zu dem Schlusse kommt: „*glandular fever must be accepted as an acute infection and as a general and not merely a local infection.*“ *Es ist nicht eine Abart einer der besser bekannten Infektionskrankheiten, sondern ein Morbus sui generis.*

Diese Arbeit ist von größter Bedeutung für die Entwicklung der Lehre vom Drüsenfieber. Sie demonstriert die Identität der von PFEIFFER rein *klinisch*

gekennzeichneten Beobachtungen mit den nun auch *hämatologisch* charakterisierten Fällen.

Es wird von GLANZMANN und einigen anderen Autoren angegeben, daß TIDY und MORLEY die ersten waren, die die von SPRUNT und EVANS beschriebene infektiöse Mononucleose mit dem glandular fever identifizierten. Dies ist möglich, aber ein Beweis hierfür kann nicht gefunden werden. In der ausführlichen Bibliographie, die ihrer Publikation angefügt ist, wird die Arbeit von SPRUNT und EVANS gar nicht zitiert und es wird nur in einer Notiz erwähnt, daß man in der Literatur unter dem Titel „Akute Leukämie mit Heilung“, „aberierenden Mumps“, „infektiöse Mononucleose“ zweifellos dem Drüsenfieber zugehörnde Fälle finden dürfte.

Zwei Jahre später ist TIDY absolut überzeugt, daß Drüsenfieber und infektiöse Mononucleose dieselbe Krankheit sind. Er hatte Gelegenheit, eine ausgebreitete Epidemie in einer Knabenschule zu beobachten, klinisch und hämatologisch genau zu verfolgen. In den Schlußsätzen des Berichtes von TIDY und DANIEL heißt es: „*Glandular fever and the condition described as infective mononucleosis are identical.*“

Eine ausgezeichnete Arbeit von LONGCOPE (1922) bringt zu den bisher bekannten 24 Fällen von infektiöser Mononucleose 10 neue Beobachtungen. Es waren durchwegs gesunde junge Menschen unter 30 Jahren, Ärzte, Medizinstudenten und der Verlauf war ganz gleich den Fällen von SPRUNT und EVANS: nach einer Prodromalperiode von allgemeinem Krankheitsgefühl universelle Lymphdrüsenanschwellung, Fieber und die typischen Blutveränderungen; nach rascher Rekonvaleszenz Ausgang in Heilung. LONGCOPE sieht in der infektiösen Mononucleose eine *akute Infektionskrankheit, die durch das klinische Bild und die Verlaufsart und vor allem durch die Mononucleose von allen anderen Infektionskrankheiten unterschieden ist*. Sie dürfte nach der Symptomatologie identisch sein mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber.

MORSE dürfte zuerst glandular fever und infektiöse mononucleosis als synonym im Titel der Publikation verwendet haben (1921).

Die schon gewonnene Überzeugung von der Identität der infektiösen Mononucleose und des Drüsenfiebers schien gefährdet durch die Arbeit von DOWNEY und MAC KINLEY (1923). Sie beschreiben die anginöse Verlaufsvariante bei Erwachsenen, die sie trotz weitgehender klinischer Ähnlichkeit vom Drüsenfieber gesondert haben wollen. Ihr Typ ist charakterisiert durch die Angina, das Fehlen von Anämie, durch universelle Lymphdrüsenanschwellung, durch Lymphocytose im Blute und rasche Heilung. Dadurch soll sich diese *akute Lymphadenose* sowohl von den leukämoiden Reaktionen, als auch vom Drüsenfieber unterscheiden. Denn letzteres zeigt epidemisches Auftreten, kommt nur bei Kindern vor und es fehlt die Tonsillitis und Pharyngitis. Sie betrachten ihre Fälle bei Erwachsenen als klinische Entität, deren Ätiologie noch unbekannt ist und nennen sie „*acute lymphadenosis with lymphocytosis*“. Ihre Beobachtungen sind in klinischer und namentlich in hämatologischer Beziehung so ausgezeichnet, daß daraus die Identität ihrer Fälle mit dem anginösen Typus des Drüsenfiebers erkannt werden kann.

Der noch ausständige Beweis, daß das Drüsenfieber der Kinder und die infektiöse Mononucleose der Erwachsenen dieselbe Krankheit seien, war nur durch Beobachtungen während einer größeren *Epidemie* zu erbringen; durch

den Nachweis des epidemiologischen Zusammenhanges der Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen, durch den Beweis, daß in einer Familie sowohl leichte als schwere Fälle vorkommen, solche mit und ohne Angina, die alle durch den stets gleichen charakteristischen Blutbefund zu einer Einheit verbunden sind.

Dieser Beweis gelang den amerikanischen Forschern BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN. Sie hatten Gelegenheit während einer Drüsenfieberepidemie unter den Medizinstudenten der Universität in Jowa City 50 Fälle genau zu studieren. Der Nachweis der Blutveränderung bei anscheinend gesunden Studenten in der Umgebung der Patienten brachte den Beweis, daß die Epidemie viel ausgebreiteter war, als es den Anschein hatte, und daß die schweren sporadischen Fälle die „more marked instances“ darstellen, die in ärztliche Kontrolle kommen, während die milden der Beobachtung entgehen. Alle Verlaufsvarianten wurden gesehen: von Fällen mit minimaler Störung des Wohlbefindens, die den Arzt gar nicht aufsuchten, bis zu septischen Verlaufsformen; von solchen mit normalem Rachen bis zu diphtheroiden oder nekrotisierenden Entzündungen. BALDRIDGE und seine Mitarbeiter kommen zu dem Schlusse, daß das *Drüsenfieber eine Infektionskrankheit unbekannter Ätiologie sei, gewöhnlich von kurzer Dauer, charakterisiert durch Fieber, vergrößerte Lymphknoten und das Auftreten zahlreicher abnormaler mononuclearer Zellen im zirkulierenden Blute.*

In England und Amerika ist seither die Frage des Drüsenfiebers zu einem gewissen Abschlusse gekommen. Die Identität von Drüsenfieber und von infektiöser Mononucleose wird nicht mehr bezweifelt und alle die verschiedensten Verlaufsformen dieses proteusartigen Krankheitsbildes als zu einer Einheit gehörend anerkannt, wenn nur das Leitsymptom, der charakteristische Blutbefund vorhanden ist.

In Europa dauerte es noch einige Jahre, bis das Drüsenfieber wieder entdeckt wurde. Das entscheidende Jahr ist 1928, wo fast gleichzeitig und in völliger Unabhängigkeit voneinander die Krankheit von mehreren Autoren an verschiedenen Orten beschrieben wurde: CHEVALLIER in Paris, SCHWARZ in Wien, GLANZMANN in Bern. Der erste, der am europäischen Kontinent diese Infektionskrankheit des Kindesalters richtig sah und deutete, war nicht ein Kinderarzt, sondern ein Dermatologe. Dem Pariser Arzte PAUL CHEVALLIER gebührt das Verdienst gezeigt zu haben, daß sich aus der Fülle der Adenopathien ein Symptomenkomplex herausheben läßt, der eine spezielle, autonome Krankheit darstellt. Er beweist, daß das Drüsenfieber PFEIFFERS und die lymphatischen Reaktionen, die heilbaren Leukämien, die infektiöse Mononucleose, die Monocytenangina usw. alle in eine große Gruppe gehören, Verlaufsvarianten einer Krankheit darstellen. Er wollte sie eigentlich „Maladie de PFEIFFER et TÜRK“ nennen, wählte aber dann die deskriptive, leider sehr langatmige Bezeichnung: *L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucleose.* Es ist interessant, daß CHEVALLIER selbst keine Epidemie sondern nur einzelne sporadische Fälle beobachtet hat und zu seinen Schlußfolgerungen im wesentlichen durch das Literaturstudium gelangt ist.

Von den deutschen Forschern hat der Internist und Hämatologe EMIL SCHWARZ als erster die Existenz einer einheitlichen Infektionskrankheit erkannt, die bisher unter den Bezeichnungen infektiöse Mononucleose, Drüsenfieber, Monocytenangina gegangen war. In einem Vortrag am 8. November 1928

hat er mit überzeugenden Gründen bewiesen, daß hier nicht ein abnormes Reagieren des Blutes infolge einer Konstitutionsanomalie vorliege und auch keine eigenartige Sepsis, sondern eine klinisch und epidemiologisch wohl umschriebene, selbständige, durch ein lymphotropes Virus hervorgerufene Infektionskrankheit.

Ungefähr zur gleichen Zeit kam der Schweizer Kinderarzt GLANZMANN in einem Vortrage in Bern auf Grund seiner Beobachtungen bei einer Rubeolen-epidemie zu sehr interessanten Ergebnissen. Der Titel lautet: „*Röteln und Drüsenfieber*“ (*benigne Lymphblastosen*). Röteln werden als etwas von den anderen infektiösen Exanthenen *toto coelo* Verschiedenes angesehen, nämlich als eine sehr interessante *infektiöse Erkrankung des lymphatischen Systems*, die sich in generalisierten Drüenschwellungen, Milztumor und einem eigentümlichen Blutbild äußert. Das Exanthem hat für die Pathologie der Röteln nur eine untergeordnete Bedeutung.

Noch spricht sich GLANZMANN, der damals die ersten Fälle von Drüsenfieber der beginnenden Berner Epidemie sah, bezüglich der Abgrenzung und Definition nicht ganz sicher aus. „Die Fälle von Rubeolen sine exantheme, bei denen wir nicht durch die faszinierende Erscheinung des Exanthems geblendet werden, bilden nun gleichsam einen interessanten Übergang zu jener Gruppe von Erkrankungen, deren Umriss sich noch etwas nebelhaft, verschwommen ins Uferlose zu verlieren scheinen, zu dem sog. Drüsenfieber (FILATOW, PFEIFFER). Und doch lassen sich heute schon dank bestimmter, hämatologischer Kriterien die Umriss eines vielgestaltigen Syndroms erkennen, dem die Zukunft wohl die Dignität einer besonderen Krankheitsentität wird zugestehen müssen. Die Abgrenzung stößt vorläufig deshalb auf so große Schwierigkeiten, weil eine Reihe anderer Infektionskrankheiten wie Scharlach, Influenza, Diphtherie, Tuberkulose, Lues usw. das Syndrom täuschend nachahmen können. Und doch bin ich überzeugt, daß es neben diesen symptomatischen Formen ein essentielles Drüsenfieber gibt.“

Er legt besonderen Wert auf die nahen Beziehungen zwischen Röteln und Drüsenfieber, die man „mit Recht als benigne Lymphadenosen bzw. Lymphoblastosen (BLOEDORN und HOUGHTON) zusammenfassen kann“.

In zwei Vorträgen am 22. Mai und am 8. Oktober 1929 vertrat LEHNDORFF den Standpunkt, daß es eine wohlcharakterisierte Infektionskrankheit gibt, hervorgerufen durch einen mit spezifisch elektiver Affinität zum Lymphgewebe ausgezeichneten noch unbekanntem Erreger, charakterisiert durch universelle Lymphdrüenschwellungen, Milztumor, häufige Anginen und lymphoidzellig-plasmacelluläre Blutalteration. Für diese Krankheit wurde der Name *idiopathisches Drüsenfieber* vorgeschlagen.

Das Jahr 1930 brachte die ausgezeichnete groß angelegte Monographie GLANZMANNs über das „*Lymphämioide Drüsenfieber*“. GLANZMANN hatte Gelegenheit, als erster in Europa eine ausgebreitete Epidemie zu sehen, und auf Grund der so gewonnenen großen Erfahrungen und unter Verwertung der gesamten Literatur wurde zum erstenmal eine zusammenfassende Darstellung der Klinik, Hämatologie und Epidemiologie des Drüsenfiebers geboten. —

Die bisher gewonnenen Ergebnisse machen es den Pädiatern zur Pflicht, auf dem nun gewonnenen Boden weiter zu arbeiten, da noch zahlreiche Probleme der Erledigung harren. Das Wichtigste wird die Suche nach dem Erreger des

Drüsenfiebers sein. Ist dieser gefunden, sind Tierinfektionen möglich, dann kann man die Klärung mancher Fragen erwarten. Es ist verlockend, daran zu denken, daß die Erforschung des Drüsenfiebers, der benignen Lymphadenose uns vielleicht den Weg weisen wird zum Verständnis der malignen Lymphadenose, der lymphatischen Leukämie. Die Mitteilungen aus den letzten Jahren, die Entdeckung des *Bacterium monocytogenes hominis* durch NYFELDT, und die Übertragungsversuche auf Kaninchen und Affen durch BLAND, harren noch der Bestätigung.

Das wiederentdeckte Drüsenfieber wird nicht mehr vergessen werden. Schon zeigen sich die Erfolge. Am erfreulichsten darin, daß die deutsche Pädiatrie in ihren führenden Lehrbüchern die Existenz des Drüsenfiebers nicht mehr bezweifelt, ja es sogar schon als selbständige Krankheit anerkennt. RIETSCHEL und FINKELSTEIN im FEERSchen Lehrbuch, LUST im Handbuch der Kinderheilkunde (1931).

Damit hält das Drüsenfieber wieder seinen Einzug in die offizielle deutsche Pädiatrie, und es bleibt nur noch zu wünschen, daß es seinen richtigen Platz im Handbuche finde, daß es nicht als eine Variante der Angina geführt werde, sondern unter den *akuten Infektionskrankheiten* erscheine.

Von größter Bedeutung ist es, daß die *Hämatologen* sich nun endlich mit dem Drüsenfieber zu beschäftigen beginnen und seine Existenz zur Kenntnis nehmen. Bis in die allerletzte Zeit kam es in den Lehrbüchern der Blutkrankheiten überhaupt nicht vor. In der „Hämatologie des Kindesalters“ von BAAR und STRANSKY wird man das Wort „Drüsenfieber“ vergeblich suchen.

Erst in der eben erschienenen 5. Auflage seines Lehrbuches nimmt NAEGELI zur Frage des Drüsenfiebers Stellung. Ein eigenes Kapitel ist den „Anginaaffektionen und verwandten Krankheiten“ gewidmet und hier erscheint das Drüsenfieber als Unterabteilung der „lymphocytären Angina“. NAEGELI zweifelt noch, ob es sich bei den Epidemien um die gleiche Krankheit handelt wie bei den isolierten Fällen. Damit hat das Drüsenfieber endlich auch Aufnahme in die offizielle Hämatologie gefunden.

Noch ist aber eine einheitliche Auffassung nicht gewonnen. Während CHEVALLIER, GLANZMANN und *wir* darnach trachten, ein einheitliches Krankheitsbild aufzustellen, zu dem sowohl die sporadischen als die epidemischen Fälle gehören, und in der Polymorphie des klinischen Bildes und in den Abarten der Blutveränderungen nur Verlaufsvarianten sehen, können sich einige Kliniker und Hämatologen aus prinzipiellen Gründen nicht für diese Auffassung entschließen.

NAEGELI will auf Grund morphologischer Differenzen sogar jeder einzelnen Anginaform eine gewisse Selbständigkeit einräumen und zwischen lymphocytären Anginen, Plasmazellenangina, Monocytenangina unterscheiden.

COMBY erklärt Dualist bleiben zu wollen und sieht in dem Drüsenfieber der Kleinkinder etwas prinzipiell anderes als in den Fällen beim Erwachsenen; der Blutbefund ist für ihn etwas Sekundäres, Nebensächliches.

Gewichtiger erscheinen die Einwände, die SCHULTZ kürzlich erhoben hat. Er lehnt es ab das PFEIFFERSche Drüsenfieber und die lymphocytäre Angina als identische Krankheiten anzusehen. Die PFEIFFERSche Krankheit ist als übertragbare Infektionskrankheit festgestellt, während man bei der lymphocytären Angina noch niemals eine Übertragung gesehen habe. SCHULTZ hält

das Drüsenfieber der Kinder für etwas anderes, als die Anginafälle bei Erwachsenen und warnt davor, dem sicher sehr wichtigen Blutbefund als verbindendem Faktor eine zu stark betonte Rolle einzuräumen. Ungeachtet zahlreicher übereinstimmender Punkte hält er es für berechtigt, „der Annahme der Identifizierung des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers mit den lymphoidzelligen Anginen ein Fragezeichen anzuhängen“.

Geben wir zu, daß wir nicht wissen können, ob das, was PFEIFFER beschrieben hat, identisch mit dem ist, was wir heute *Drüsenfieber* nennen. Aber nicht auf den Namen kommt es an. Nachdem erwiesen ist, daß die anginösen Fälle prinzipiell nichts anderes sind, als die rein adenitischen, daß in einer Epidemie, ja in einer Familie Fälle mit und ohne Angina vorkommen, können alle die verschiedenen Verlaufsvarianten durch das dominierende Symptom der lymphocytär-plasmacellulären Blutreaktion zu einer Einheit zusammengefaßt werden. Für diese Krankheit ist der Name *Drüsenfieber* zweifellos die prägnanteste Bezeichnung. Ob man sie noch durch Adjektive wie idiopathisch oder lymphämoid näher charakterisieren will, bleibt Geschmacksache. Uns würde es als eine Pflicht der Dankbarkeit erscheinen, die die deutsche Pädiatrie einem großen Arzte schuldet, der so lange verkannt und mißachtet war, wenn sie die wiedererweckte Krankheit nach ihrem Entdecker benennen würde: Das PFEIFFERSche *Drüsenfieber*.

Wir wollen dieses Kapitel mit den Schlußsätzen des Vorwortes aus der GLANZMANNschen Publikation beenden: „Die Entwicklung der Lehre vom Drüsenfieber, so unerfreulich sie für die Pädiatrie im Grunde verlief, bietet den einen Trost, daß gute klinische Beobachtungen, die wir hier zuerst dem ärztlichen Scharfblick PFEIFFERS verdanken, stets ihren Wert behalten, mögen sie auch zunächst den Zeitgenossen nicht genehm sein. Früher oder später wird ihre Stunde schlagen, auch wenn sie der Autor nicht mehr erlebt.“

II. Klinik.

1. Statistisches.

Frequenz. Ob das Drüsenfieber eine häufige oder eine seltene Erkrankung ist, kann solange nicht entschieden werden, als die Grenzen des Krankheitsbildes noch nicht genau festgelegt sind. Ein Urteil wird man erst dann abgeben können, bis es eine allen Ärzten wohlbekannte Affektion sein wird, und jeder vorkommende Fall auch diagnostiziert wird. Die rein glanduläre Form kommt während langer Zeitperioden nur als Einzelfall zur Beobachtung, um dann plötzlich an bestimmten Orten derart gehäuft aufzutreten, daß man den Eindruck einer epidemisch auftretenden Infektion gewinnt. Die schweren, anginösen Verlaufsvarianten erscheinen fast immer nur als isolierte Fälle; die leichtesten, deren Zahl vielleicht recht groß ist, entgehen in epidemiefreien Zeiten der Beobachtung und Registrierung. Fälle, bei denen die Erscheinungen so wenig prägnant sind, die so geringe Beschwerden verursachen, daß sie weder vom Patienten noch von seiner Umgebung wahrgenommen werden, kommen gar nicht in ärztliche Behandlung. Daß sie aber recht häufig sind, beweisen die Erfahrungen jener Forscher, die Gelegenheit hatten, Epidemien zu beobachten. Sie alle betonen die große Zahl solcher leichtester

Drüsenfieberfälle in der Umgebung der Schwerkranken. Aus der Zahl der Fälle, die zur Spitalsbeobachtung kommen, läßt sich kein Schluß auf die Häufigkeit des Drüsenfiebers ziehen; denn dorthin werden natürlich nur die schweren oder abnormen Verlaufsformen eingeliefert, jene, die als Diphtherie imponieren, die wie eine Sepsis beginnen oder die eine Leukämie befürchten lassen. In epidemiefreien Zeiten kommen nur die schweren Fälle zur Kenntnis, die als klinische oder hämatologische Besonderheiten registriert werden. Bei den leichten Fällen, die unter der Verlegenheitsdiagnose Grippe, Rachenkatarrh gehen, werden Blutuntersuchungen, die zur Diagnose führen könnten, gar nicht gemacht.

Geographische Verbreitung. Drüsenfieber kommt wahrscheinlich auf der ganzen Erde in den gemäßigten Zonen vor. Genaueres läßt sich nicht sagen, da Berichte nur aus jenen Ländern vorliegen, wo die Ärzte sich für diese Krankheit interessierten. Die meisten Fälle werden aus den Vereinigten Staaten Amerikas berichtet, dann folgen England und Deutschland, die Schweiz, Frankreich, wenige Fälle aus Italien; sehr häufig scheint das Drüsenfieber in Rußland früher gewesen zu sein, da noch im Anfang des Jahrhunderts über größere Epidemien berichtet wurde, während aus den letzten 2 Jahrzehnten keine Mitteilung erschienen ist. Aus den nordischen Ländern liegen nur Publikationen über sporadische Fälle vor. In der ungarischen Literatur existiert kein einziger Fall von Drüsenfieber aus den letzten Jahren. Vereinzelt Fälle wurden aus Südamerika, China und Australien gemeldet. Auch bei Negern hat man die Krankheit gesehen.

Geschlecht. Nach den vorliegenden Erfahrungen scheint das *männliche Geschlecht* bevorzugt. Bei der Berner Epidemie waren von den 160 Fällen 96 männliche und 64 weibliche (GLANZMANN), bei einer Colleegeepidemie 38 Männer, 12 Frauen (BALDRIDGE). In dem Material der Abteilung FINKELSTEIN in Berlin findet KÖNIGSBERGER 15 Knaben und 3 Mädchen. Ebenso sind unter den Fällen von infektiöser Mononucleose, lymphatischer Reaktion und Monocytenangina viel mehr Männer als Frauen.

Für das *Pseudodrüsenfieber* der Säuglinge und Kleinkinder gilt dieser Unterschied nicht; hier überwiegen eher die weiblichen Säuglinge.

Milieu. Die Drüsenaffektion des Morbus Pfeiffer hat nichts zu tun mit dem Milieu, in dem der Kranke lebt. Das Drüsenfieber ist nicht wie die Skrofulose in unhygienischer Umgebung besonders häufig und nicht eine Krankheit der Kinder des Proletariates. Ob sie in Städten häufiger ist als auf dem Lande, läßt sich nach dem vorliegenden Material nicht entscheiden, da genaue Untersuchungen bisher nur von Ärzten der Großstädte gemacht wurden. Ein anderer Umstand ist aber höchst bemerkenswert und nicht aufgeklärt. Nach dem vorliegenden Material könnte man den Eindruck gewinnen, als ob die ärztliche Tätigkeit und das Studium der Medizin, das Arbeiten in Spitalern ganz besonders zu Drüsenfieber disponieren würden. Die Zahl der Ärzte, Medizinstudenten und Pflegerinnen, die von Drüsenfieber befallen wurden, ist so auffallend groß, daß man einen bloßen Zufall nicht recht annehmen kann. Amerikanische Ärzte haben mir erzählt, daß man dort in Medizinerkreisen das Drüsenfieber die „*Studentenkrankheit*“ nennt. Eher verständlich erscheint die Häufigkeit von Drüsenfieberfällen bei Arztskindern, weil hier dem ärztlich geschulten Blicke des Vaters die Besonderheit der Drüsenaffektion bei den Kindern auffiel.

Alter. Das Drüsenfieber ist eine Erkrankung des Kindesalters und der jugendlichen Erwachsenen. Genaue zahlenmäßige statistische Belege sind bei der großen Menge der Einzelfälle und der Verschiedenheit und Zufälligkeit der befallenen Altersklasse bei den gelegentlichen Epidemien in Schulen und Colleges nicht zu erbringen.

Die klassische Form (Drüsenfieber ohne Angina) scheint das Alter von 5 bis 8 Jahren zu bevorzugen. GLANZMANN, der die größte persönliche Erfahrung hat, findet die meisten Fälle zwischen 2—8 Jahren mit einem Maximum im 5. Lebensjahre. Nach der Statistik von TIDY und MORLEY, die 464 Fälle umfaßt, entfielen mindestens 80% auf Kinder unter 12 Jahren, die Mehrzahl wieder auf die Periode von 5—9 Jahren. Fälle im Säuglingsalter sind selten, kommen aber sicherlich vor.

Im späteren Säuglingsalter (6—30 Monate) und im 2.—3. Lebensjahre wird das Drüsenfieber seltener. Das ist die Zeitperiode, wo die verschiedenen Formen des Pseudodrüsenfieber, die lokalen, vereiternden Adenitiden (COMBY, NEUMANN), zur Beobachtung kommen. Die diphtheroiden Anginen treten wohl auch bei Kleinkindern in Erscheinung, doch entschieden viel häufiger bei älteren Kindern und bei Adoleszenten von 14—20 Jahren. Die schwersten Formen, die Monocytenanginen, Anginen mit lymphatischer Reaktion, die Fälle mit protrahiertem septischen Fieber, wurden am häufigsten bei jugendlichen Erwachsenen gesehen. Ungefähr vom 30. Lebensjahr angefangen wird das Drüsenfieber seltener. TIDY und MORLEY finden unter 464 Fällen aus der Literatur nur 20 Erwachsene und davon waren nur 3 über 40 Jahre alt. Bei Familienendemien werden aber auch Erwachsene in der Umgebung der drüsenfieberkranken Kinder, namentlich die Eltern, öfters befallen und darunter auch solche in höherem Alter.

Zur Erklärung der Tatsache, daß in der überwiegenden Mehrzahl Kinder und Jugendliche an Drüsenfieber erkranken, sind zwei Momente heranzuziehen. Erstens ist das Drüsenfieber eine *Universalaffektion des lymphatischen Gewebes* und daher ist für sein Zustandekommen ein *aktives, reaktionsfähiges* und *reaktionsbereites* Lymphgewebe Voraussetzung. Je jünger ein Individuum ist, desto mehr ist sein reichlich entwickeltes Lymphadenoidgewebe bereit auf Reize zu reagieren. Diese Erfahrung, die man bei allen möglichen Infektionen bestätigt findet, gilt auch für das Drüsenfieber. Daher die Häufigkeit im frühen Kindesalter, die Abnahme der Frequenz bei Adoleszenten und das Fehlen in hohen Altersstufen, wo die Regression des Lymphgewebes bereits weit vorgeschritten ist (CHEVALLIER). Ein zweiter Faktor kann darin gefunden werden, daß das Überstehen des Drüsenfiebers in der Kindheit dem Individuum wahrscheinlich eine dauernde Immunität verleiht, so daß sich daraus das Nichterkranken der höheren Altersklassen erklärt. Diese Immunität kann auch durch eine Drüsenfiebererkrankung ohne auffallende klinische Zeichen erworben werden, durch eine Art „stille Feiung“. Wird das Drüsenfieber in eine Bevölkerung eingeschleppt, die lange Zeit außer Kontakt mit der Umwelt gestanden war, wie dies kürzlich auf den Falklandsinseln der Fall war, so tritt sie nicht als Kinderkrankheit auf, sondern ergreift alle Altersstufen.

Jahreszeit, konstitutionelle Disposition. Während sporadische Fälle zu jeder Zeit vorkommen, wurden Epidemien von Drüsenfieber bisher meistens im Frühjahr und im Herbst beschrieben. VIPOND legt großen Wert darauf und

meint, daß schlechtes Wetter zu Drüsenfieber disponiere; doch sind die Beobachtungen noch viel zu klein, um über den Einfluß des Wetters etwas aussagen zu können. Einige Male wurde auch darauf aufmerksam gemacht (JAMESON, MOUSSOUS, ROUSSEAU-ST. PHILIPPE, LUBLINSKI), daß Drüsenfieberfälle oft gleichzeitig mit grippösen Erkrankungen gehäuft vorkommen oder nach Ablauf einer Influenzaepidemie in Erscheinung treten. Für diese Annahme liegt gar kein Anhaltspunkt vor. Die Fälle der oben zitierten Autoren waren kein echtes Drüsenfieber, sondern „symptomatische“ Drüsenaffektionen, Lymphadenopathien nach Grippe, „grippale Pseudodrüsenfieber“.

Wir haben auch nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß irgendwelche *konstitutionelle Abartungen* eine besondere Disposition schaffen würden. Jene Autoren, die die Lymphdrüsenanschwellungen nicht als Symptom eines Morbus anerkannten, sondern als eigenartige Reaktion deuteten, suchten den Grund in einem besonders stark entwickelten hyperplastischen, reaktionsbereiten lymphatischen Gewebe und hielten die an Drüsenfieber erkrankten Individuen für konstitutionell gekennzeichnet durch ein „Status lymphaticus“, durch „Adenoidismus“; es sollten Kinder mit lymphatischer Diathese, exsudative Individuen sein. Mögen auch einzelne Beobachter (DEUSSING, FEER, SIEVERS, BAAR, OPITZ u. a.), die jeder nur wenige Fälle gesehen haben, aus ihrem kleinen Material den Eindruck gewonnen haben, daß darunter verhältnismäßig viele Kinder mit Ekzem, pastösem Habitus, oder mit Zeichen exsudativer Diathese waren, so beweist die überaus große Mehrzahl der Fälle bei Kindern ohne jegliches Zeichen von Lymphatismus, dann die zahlreichen Fälle bei Jugendlichen und Erwachsenen, das Gegenteil. Vor allem aber kann dies aus den Erfahrungen bei Epidemien in Spitälern und Schulen mit voller Sicherheit bewiesen werden. Hier wurden wahllos alle Kinder vom Drüsenfieber ergriffen, ganz gleich, von welchem Habitus oder welcher Konstitution sie waren; es erkrankten sowohl die mageren als die pastösen, die lymphatischen ebenso wie die atrophischen. Auch für die anginösen Varianten ist weder ein allgemeiner Lymphatismus noch eine lokale Hyperplasie der Tonsillen oder Adenoide von irgendeiner disponierenden Bedeutung. Eine ausführliche kritische Besprechung der Beziehungen zwischen Konstitution und Drüsenfieber bzw. lymphatischer Blutreaktion findet sich im hämatologischen Teil unserer Arbeit.

Wie weit die Anhänger der konstitutionellen Grundlagen des Drüsenfiebers gehen, zeigt eine Bemerkung SIEVERS', der die zahlreichen englischen Publikationen über Drüsenfieber durch die „ungeheure Verbreitung der lymphatischen Konstitution in England“ erklären will. Es wäre doch viel einfacher und ungewzogener, anzunehmen, daß dort das Drüsenfieber nicht wie von der deutschen Pädiatrie vergessen wurde, sondern den Ärzten bekannt blieb, studiert, gesucht und daher auch gefunden wurde.

2. Allgemeines Krankheitsbild und Verlaufsformen.

Das klinische Bild des Drüsenfiebers muß von Anfang an neu aufgebaut werden. Die Entscheidung, was von den vielen beschriebenen Symptomen als Manifestationen des Drüsenfiebers angesehen werden soll, darf nicht leichtfertig getroffen werden. Die Fehler der vorhämatologischen Ära müssen vermieden werden; sonst könnte es noch einmal geschehen, daß die Überzeugung

von der Existenz einer selbständigen Infektionskrankheit verloren geht. Wenn durch die Einbeziehung aller möglichen Symptome und Aufstellung von Verlaufsformen die Grenzen des neuen Krankheitsbildes wieder unscharf werden, könnte dies eine neuerliche Ablehnung der mühsam gewonnenen Erkenntnis zur Folge haben.

Die Schwierigkeiten bei der Aufstellung des Krankheitsbildes sind beträchtlich. Wenn wir nur jenen Symptomenkomplex Drüsenfieber nennen wollten, den PFEIFFER beschrieben hat, dann wäre das Bild des Leidens lange nicht erschöpfend geschildert; denn er hat eigentlich nur die cervicale Verlaufsform gekannt; er wußte nichts von dem anginösen Typus, von den schleichend einsetzenden Formen, er kannte auch noch nicht die vielen Komplikationen und Manifestationen der Krankheit, wie Nephritis, Conjunctivitis, Exantheme usw.

Ehe wir daran gehen, festzustellen, welche Verlaufsformen wir in den Kreis des Drüsenfieber aufzunehmen berechtigt sind, müssen wir vorerst die *Grundsymptome* aufstellen.

Diese sind eigentlich recht spärlich und banal. Im Vordergrund steht die *Lymphadenopathie*; sie ist dadurch charakterisiert, daß sie nicht lokal und einseitig bleibt, sondern sich auf alle lymphatischen Organe des Organismus inklusive der *Milz* erstreckt. Die universelle Lymphdrüsenanschwellung ist begleitet von *Fieber* und den bekannten Zeichen und Beschwerden der Infektion und Intoxikation. Mit diesen zwei Zeichen, Lymphadenopathie und fieberhafte Infektion, war in der vorhämatoologischen Zeit die Symptomatologie des Drüsenfiebers erschöpft. Das dritte Symptom ist die eigenartige Blutveränderung, die Alteration des Blutes im Sinne einer Lymphomononucleose mit jugendlichen und atypischen Zellen. Es ergibt sich also im wesentlichen eine *Symptomentrias beim Drüsenfieber*: generalisierte Lymphdrüsenanschwellung, Fieber, Lymphomononucleose. Welchem dieser Symptome die größte Dignität zugeschrieben werden soll, ist schwer zu entscheiden. Von den Fällen, die wegen allgemeinen, großen Drüsenanschwellungen sofort als universelle Lymphdrüsenenerkrankungen imponieren, bis zu solchen, wo man nur bei daraufhin gerichteter sorgfältiger Untersuchung einige kleine indolente Lymphknötchen findet, gibt es fließende Übergänge. Ein Schritt weiter und es resultieren Zustände, wo Lymphdrüsenanschwellungen überhaupt fehlen, und nur die beiden anderen Grundsymptome, Fieber und Blutalteration vorhanden sind. Soll man solche Fälle dem Drüsenfieber zurechnen? Ist es nicht vielleicht noch verfrüht ein „*Febris glandularis sine glandulis*“ aufzustellen? Wenn im Verlaufe einer Epidemie drüsenarme oder sogar drüsenlose Fälle aufscheinen, deren Ausgangspunkt Drüsenfieberkranke gewesen sind, oder wenn von solchen „*aglandulären*“ Patienten wieder Personen in deren Umgebung mit ganz typischem Drüsenfieber infiziert werden, oder wenn in einer Familie der eine Teil der Kinder in der pluriglandulären Form erkrankt, der andere bei gleichen Allgemeinerscheinungen und Blutveränderungen Drüsen vermissen läßt, wird niemand an der Zusammengehörigkeit dieser Formen zweifeln. Ganz anders ist es bei den sporadischen Fällen. Fieberhafte Zustände, wo nur Zeichen einer Allgemeinerkrankung und Blutmononucleose bestehen, bei denen trotz genauer, wiederholter Untersuchung weder im Beginne noch im späteren Verlaufe irgendwelche Drüsenanschwellungen auftreten, soll man bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse noch nicht dem Drüsenfieber zuzählen.

Dem Symptom des *Fiebers* kommt eine geringere Dignität zu. Quantitative Unterschiede im Temperaturverlauf sind selbstverständlich sehr beträchtlich. Fälle mit minimalen und daher unbeachtet bleibenden Temperaturerhöhungen wurden im Verlaufe einer größeren Epidemie wiederholt gesehen.

Bezüglich der Bedeutung des *Blutbefundes* sollen an dieser Stelle nur einige Bemerkungen gemacht werden, Genaueres findet sich im hämatologischen Teil. Das lymphomonocytär-plasmazellige Blutbild gehört zur Symptomatologie des Drüsenfiebers ebenso, wie das plasmacelluläre zu den Rubeolen, oder die Eosinophilie zur Trichinose. Nur in dem Sinne nennen wir das „bunte Blutbild“ für das Drüsenfieber pathognomonisch. Es kann in einem späten Stadium der Krankheit, lange nach der Drüenschwellung einsetzen, es mag auch einmal dauernd quantitativ geringfügig bleiben. Aber irgendeinmal muß *zumindest eine qualitative Änderung* im Sinne einer Lymphomononucleose und plasmazelligen Abartung nachweisbar werden. Fieberhafte Lymphadenitiden mit dauernd normalem Blute oder mit bleibender Polynucleose sollen nicht PFEIFFERsches Drüsenfieber genannt werden.

Um nicht mißverstanden zu werden, sei auch an dieser Stelle betont, daß dies nicht so aufzufassen ist, als meinten wir, daß das bunte Blutbild nur beim Drüsenfieber vorkommt. Eine derartige Annahme wird uns von BAAR, BENEDIKT, SILBERSTEIN vorgeworfen. Daß bei allen möglichen Krankheitszuständen eine lymphomonocytäre Blutreaktion in ähnlicher oder sogar ganz gleicher Weise in Erscheinung treten kann, ist gar nicht anzuzweifeln. Der Erreger des Drüsenfiebers ist sicher nicht das einzige Virus mit besonderer Affinität zum Lymphgewebe. Es gibt wahrscheinlich noch eine ganze Zahl lymphotroper Vira, die in ähnlicher Weise wie das Drüsenfiebertvirus das lymphatische Gewebe in einen spezifischen Reizzustand versetzen können, das darauf mit Proliferation atypischer Lymphocyten und Monocyten, lymphocytoider und plasmazelliger Elemente reagiert, deren Ausschwemmung in das Blut das bunte Blutbild zur Folge hat (Rubeolen, Zeckenbißkrankheit, Pertussis).

Ehe wir in die Schilderung der Krankheitsformen und der Verlaufsvarianten eingehen, ist es nötig zu fixieren, was *wir* von den Affektionen, die in der Literatur unter den verschiedenartigsten Namen beschrieben sind, zum Drüsenfieber zählen wollen. Zur Infektionskrankheit Drüsenfieber gehören die Fälle, die unter diesem Namen oder als glandular fever publiziert sind, mögen sie isoliert oder in Epidemien auftreten. Weiters die „infectious mononucleosis“ der Anglo-Amerikaner; ferner ein großer Teil jener Fälle, die als Monocytenangina, Angina mit lymphatischer, lymphoidzelliger, monocytärer Reaktion usw. in der Literatur gehen, manches von dem, was als „lymphatische Reaktion“ publiziert wurde und schließlich auch Fälle, die als benigne Lymphomatose, symptomatische oder heilbare Leukämie beschrieben wurden. —

Wenn wir alle Fälle überblicken, und versuchen, sie nach der Art des Verlaufes zu gruppieren, so zeigt sich, daß die größten Differenzen das *Initialstadium* darbietet. Gerade im Beginne der Krankheit sind die Erscheinungen so verschiedenartig, daß man ganz divergente Affektionen vor sich zu haben glauben muß.

BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN haben zuerst einen Versuch gemacht Verlaufstypen aufzustellen, und unterscheiden nach der Art des Einsetzens fünf Formen.

1. *Plötzlicher Beginn mit hohem Fieber*, entweder von *septischem* Typus oder mehr weniger kontinuierlich durch wenige Tage. Alle diese Formen sind von Symptomen wie Kopfschmerz, Prostration, Nausea, Erbrechen u. dgl. begleitet, die bei jeder schweren Infektion auftreten, wo aber kein lokalisierter Infektionsherd besteht.

2. Ein zweiter Typus beginnt mit *Fieber, Halsschmerzen und membranöser Angina*. Fieber und Allgemeinerscheinungen sind meist geringer, und die Drüsenschwellungen sind im Beginne noch spärlich.

3. Eine weitere Form beginnt mit *Fieber und Drüsenschmerzen* am Halse; im Rachen nichts anderes als Rötung und transparent durchscheinende Lymphfollikel.

4. Initialsymptome sind neben *Bauchschmerzen*, Fieber und Leukocytenvermehrung. Die Drüsen zeigen sich erst nach Tagen.

5. Beim fünften Typ ist der Beginn so *schleichend* und die Initialsymptome so mild, daß die Patienten weder mit ihrer Arbeit aufhören, noch den Arzt aufsuchen.

Diese Einteilung hat GLANZMANN übernommen und beträchtlich erweitert. Sein Schema zeigt eine Übersicht über das ganze Krankheitsbild und dessen Verlauf. Es werden fünf Phasen unterschieden.

1. *Inkubation* von wechselnder Dauer, meist 7—8 Tage.

2. *Prodromalstadium*, meist kurz, manchmal aber auch 2—4 Wochen lang. Unwohlbefinden, Müdigkeit, Seitenstechen, Bauchschmerzen, Farbwechseln, Schweiß, Verdrießlichkeit, Appetitlosigkeit sind die wesentlichsten Symptome.

3. *Febriles Stadium und Initialsymptome*. Hier werden in Erweiterung der BALDRIGESchen Einteilung *sechs* verschiedene Formen unterschieden.

a) *Septischer Typus*. Plötzlich hohes Fieber, wobei ein objektiver Befund im Sinne einer Angina oder einer Erkrankung der inneren Organe nicht zu erheben ist. Schüttelfröste kommen bei Kindern selten vor, dafür oft einmaliges oder wiederholtes Erbrechen. Kleine Kinder sind im Anfang des Fieberstadiums oft sehr unruhig und schreien viel, ältere klagen über heftige Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen, Brechreiz, Schwindel. Ab und zu wird eine auffallende Schlafsucht beobachtet. Das Fieber kann nur einen Tag dauern, meist 2—5 Tage, oft 8, seltener 14 Tage und länger. Die Drüsenschwellung ist anfangs nur gering, erweist sich jedoch bald als generalisiert; der Milztumor ist meist beträchtlich. Die Mononucleose erreicht gewöhnlich erst gegen Ende des Fieberstadiums ihren Höhepunkt.

b) *Anginöser Typus*. Gleichfalls plötzlicher Beginn mit hohem Fieber, dabei Schwellung der Tonsillen ohne oder mit follikulären oder lacunären oder auch diphtherieähnlichen pseudomembranösen Belägen. Bei diesen Fällen tritt besonders frühzeitig, oft schon bevor die Angina ihren Höhepunkt erreicht, die Drüsenschwellung am Halse in den Vordergrund.

c) *Pharyngealer Typus*. Beginnt mit höherem oder niedrigerem Fieber, stark verstopfter Nase, meist ohne jegliche Sekretion. Tonsillen frei. Im Rachen viel Schleim und mächtige Schwellung und Rötung der Rachenfollikel. Leicht schmerzhaftige Schwellung der Occipital- und Retroaurikulardrüsen, der Cervicaldrüsen, später auch der Axillar- und Inguinaldrüsen.

d) *Thorakaler Typus*. Erstes Symptom ist ein Katarrh der oberen Luftwege oder eine Bronchitis. Auffallender coqueluchoider Reizhusten oder retrosternale Schmerzen.

e) *Abdominaler Typus*. Das Drüsenerkrankung kann wie eine akute Affektion im Abdomen, z. B. eine akute Appendicitis mit Fieber und heftigen kolikartigen Leibschmerzen einsetzen. Zuerst Schwellung der Mesenterialdrüsen, erst später der Inguinal-, Axillar- und Cervicaldrüsen.

f) *Schleichender Typus*: Beginn ohne Fieber oder mit nur ganz leichten unregelmäßigen subfebrilen Temperaturen. Es bilden sich gleichwohl manchmal recht beträchtliche generalisierte Drüenschwellungen aus. Die Kinder fühlen sich dabei, abgesehen von leichten Schmerzen in den Drüsen, kaum krank.

4. *Stadium der Drüenschwellung*. Alle peripheren Drüsen schwellen an, sind im Beginne spontan und auf Druck schmerzhaft und werden später indolent. Häufig sind die linksseitigen Halslymphdrüsen zuerst affiziert. In Schüben folgt die Intumescenz der Drüsen am Nacken, in der Achsel, Leiste, Ellenbeuge usw. An dieser Reaktion beteiligt sich die Milz und Leber in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle.

5. *Rekonvaleszenz*. Die subjektiven Beschwerden verschwinden meist zugleich mit dem Fieberabfall. Die Drüsen bilden sich nur in einem Teil der Fälle schnell zurück, häufiger ist der Rückbildungsprozeß schleppend und die vergrößerten Drüsen sind durch Wochen und Monate, ja sogar durch Jahre palpierbar.

Ähnlich verhält sich der Milztumor. Meist schwindet er in wenigen Tagen oder Wochen, es gibt aber Beobachtungen, wo die vergrößerte Milz nach 4—7 Jahren noch nachweisbar war.

Ganz dasselbe gilt von den Blutveränderungen, wo abnorme Blutzellen bei vollstem Wohlbefinden der Kinder noch lange Zeit nachweisbar bleiben.

Im Rekonvaleszenzstadium, nach Ablauf des akuten Stadiums können an bestimmten Tagen *Relapse* von kurz dauerndem Fieber, meist verbunden mit erneuten Drüenschwellungen auftreten. Auch *Reprises* nach Monaten und Jahren in Form von Rezidiven kommen vor. —

Beobachtet man unvoreingenommen und ohne Rücksicht auf kleine Abweichungen und Komplikationen die Drüsenfieberfälle, so ergibt sich ganz zwanglos, daß es eigentlich *nur zwei Verlaufstypen* gibt. Man muß nur das Nebensächliche und Akzidentelle, mag es noch so imponierend aussehen, beiseite lassen, dann treten die beiden Verlaufsformen genügend plastisch hervor. Das Drüsenfieber bietet nach klinischen Aspekten entweder das Bild einer *Erkrankung des Lymphdrüsenapparates* oder das einer *Angina*. Dies sind die beiden Haupttypen; als seltene dritte Verlaufsform könnte man eine *leukämoide Variante* aufstellen.

Die *erste Form, die lymphoglanduläre*, ist die wichtigste und häufigste. Mehr als dreiviertel aller Fälle gehören hierher. An ihr wurde die Besonderheit der Adenopathie zuerst gesehen, sie gab den Anlaß zur Aufstellung des Krankheitsbildes und zur Namengebung. Sie ist folgendermaßen charakterisiert: akut fieberhafter Beginn, frühzeitiges Auftreten von Lymphdrüenschwellungen am Halse, die durch Größe und Schmerzhaftigkeit dauernd im klinischen Aspekten dominieren. Später Generalisation der Drüsenaffektion, wobei die nachfolgenden Drüsen hinter den primär affizierten Cervicaldrüsen zurückstehen. Im Rachen ganz im Beginn eine Pharyngitis, die auch im weiteren Verlauf ein einfacher Katarrh bleibt.

Das ist die *klassische Form* des Drüsenfiebers, der *Typus PFEIFFER*. Er kommt vorwiegend — aber nicht ausschließlich — bei Kindern vor, und ist auch bei Epidemien die häufigste Verlaufsform.

Daß die klassische Drüsenfieberform auch bei Erwachsenen vorkommt, ist durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen. Auch die isolierten Fälle verlaufen

sehr oft als fieberhafte Polyadenitis mit geringfügiger Rachenaffektion und typischer Blutalteration. Die Seltenheit ist nur scheinbar, sie erklärt sich daraus, daß solche Fälle bisher nicht als Drüsenfieber erkannt wurden.

Der zweite Typus ist die *anginöse Verlaufsform*. Beginn ganz gleich wie bei der klassischen Form mit Fieber und Drüsenschwellungen, letztere sowohl lokal als allgemein. Aber der klinische Aspekt als Lymphdrüsenkrankung wird früher oder später gänzlich verdeckt durch die Rachenaffektion, die durch ihre Schwere ausschließlich das Krankheitsbild beherrscht. Es sind meist membranöse oder ulceröse Anginen, die unter dem Bilde einer Diphtherie oder Angina Plaut-Vincenti in Erscheinung treten. Diese *anginöse Verlaufsform* ist häufiger bei älteren Kindern und jugendlichen Erwachsenen und ist die charakteristische Erscheinungsform der isolierten, sporadischen Fälle.

Während der erste Typus als *Lymphdrüsenkrankung* verläuft, beim zweiten die *Angina* das Krankheitsbild beherrscht, steht bei einer dritten Verlaufsform die schwere septische Allgemeinerkrankung mit der lymphomonocytären Blutreaktion durchaus im Vordergrund. Man könnte diese Verlaufsart den *leukämoiden* Typus nennen. Hierher gehören die Fälle von atypischer, heilbarer, passagerer Leukämie und viele Beobachtungen, die als lymphatische Reaktion oder als benigne Lymphomatose publiziert wurden. Auch dieser Typ erscheint fast immer nur als isoliertes Ereignis.

Die leukämoide Form hat nach meiner Meinung nicht dieselbe klinische Dignität wie die beiden ersteren. Sie existiert eigentlich nur in den ersten Krankheitstagen, und die Dauer ist davon abhängig, wann der Blutbefund erhoben wird. Gewöhnlich erscheint nach einem toxisch-septischen Initialstadium früher oder später eine pseudomembranöse Angina, so daß dann die leukämoide Verlaufstypen in die anginöse übergeht.

Dies sind die drei häufigsten und wichtigsten klinischen Erscheinungsformen des Drüsenfiebers. Wir finden für unsere Ansicht eine Begründung in der historischen Entwicklung. Das Krankheitsbild des Drüsenfiebers, wie wir es heute verstehen, ist entstanden aus dem Nachweis der Zusammengehörigkeit der PFEIFFERSchen *Lymphadenopathie* mit den besonderen lymphatischen und monocytären *Anginen*, und mit den *atypischen Leukämien* und *lymphatischen Reaktionen*. Erst nachdem diesen letzteren die Dignität als selbständige Krankheiten abgenommen worden war, konnten sie als Verlaufsvarianten der einen Krankheit Drüsenfieber erkannt werden.

3. Prodromal- und Initialsymptome.

Bei der Schilderung der *Prodromalsymptome* können wir uns kurz fassen. Das klinische Bild des Drüsenfiebers ist noch zu wenig scharf umgrenzt, unsere Kenntnisse über Art und Wege der Infektion und über die Inkubationsdauer sind noch zu gering, als daß man ein Prodromalstadium genau abgrenzen könnte. Nur in den Fällen von deutlich markiertem, fieberhaften Krankheitsbeginn dürfen die vorher etwa bemerkbar gewordenen Störungen des Befindens als Prodromalsymptome angesprochen werden. Wenn die Krankheit schleichend beginnt, wenn sich Drüsenschwellungen allmählich entwickeln, wird man oft nicht entscheiden können, wann das Einleitungsstadium aufhört und das Initialstadium beginnt.

Bei manchen in der Literatur vorliegenden Mitteilungen von wochenlangen Prodromen möchte man glauben, daß die geschilderten Gesundheitsstörungen mit der Drüsenerkrankung gar nichts zu tun gehabt haben. Ein Prodromalstadium von 4—6 Wochen oder gar einem Vierteljahr verträgt sich nicht mit der Annahme einer Inkubationsdauer von 7—8 Tagen. Wenn HARTWICH von einem jungen Mann berichtet, bei dem schon seit einem Vierteljahr vor der Spitalsaufnahme in Zwischenräumen von 4 Wochen knollige Anschwellungen am Halse auftraten, so muß man fragen, ob dies nicht Reprisen eines Drüsenfiebers waren, deren schwerste, mit Angina einhergehende, dann zur Spitalsaufnahme führte. Ähnliche Bedenken gelten für einige Fälle von LONGCOPE, SPRUNT und EVANS, COTRELL, IRELAND.

Ferner gibt es Beobachtungen, wo über eine allgemeine Schwäche, Erschöpfbarkeit, Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit berichtet wird (VOGL) und besonders merkwürdig sind jene Formen, wo während der langen Prodromalzeit Kopfweg, Gliederschmerzen, Schweiß, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit den Verdacht auf Tuberkulose hinlenken (SCHMIDTHEINY, CADY).

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Prodromalzeit kurz und symptomarm. DAVIS fiel bei Säuglingen eine verringerte Eßlust auf, GUTHRIE und PESSERL durch 1—3 Tage Allgemeinstörungen und Conjunctivitis. Am häufigsten wird berichtet, daß nur ein vages Krankheitsgefühl bestand.

Nach seinen Erfahrungen bei der Berner Epidemie schildert GLANZMANN die Symptome in der Prodromalperiode folgendermaßen: Die Kinder klagen über Unwohlsein und Müdigkeit, Seitenstechen rechts und links im Abdomen, anfallsweise leichte Schmerzen in der Nabelgegend. Schulkinder empfinden das Bedürfnis sich sofort hinzulegen, sobald sie aus der Schule kommen. Häufig zeigen die Kinder in diesem Stadium besonders gegen Abend einen feuerroten Kopf ohne daß Fieber nachweisbar ist. Manchmal wird angegeben, daß die Kinder die Gesichtsfarbe stark wechseln; ab und zu unmotivierter Schweißausbruch, Verdrießlichkeit und Appetitlosigkeit.

Initialsymptome. Die Krankheitszeichen, die das fieberhafte Initialstadium begleiten, das den Beginn der Krankheit markiert, haben nach ihrer Genese einen zweifachen Ursprung. Die einen sind durch die Lokalisation des Drüsenfiebersvirus im lymphatischen Gewebe, durch den *Primäraffekt* hervorgerufen, die andern sind durch Infektion und Intoxikation bedingte Allgemeinerscheinungen. Wir können mit ziemlicher Berechtigung annehmen, daß die Invasion in der Mehrzahl der Fälle durch Nase und Rachen erfolgt, daß sich der Primäraffekt im Adenoidgewebe des Rachendaches entwickelt. Es erscheint daher verständlich, daß *Halsschmerzen* häufig die allererste Klage der Patienten bilden. Schon die ersten guten Beobachter des Drüsenfiebers haben dieses Symptom und seine besondere Eigenart erkannt (HÖRSCHELMANN, RAUCHFUSS). Es ist nicht das Schluckweh wie bei Angina, sondern unklare, dumpfe, in der Tiefe des Halses empfundene Beschwerden, die weniger beim Kauakt als bei Bewegungen des Kopfes auftreten. In anderen Fällen wird es als ein *Wundgefühl* im Halse oder ein *Kratzen* mit *Reizhusten* angegeben.

Die Grundlage dieser Initialsymptome dürfte der *primäre Pharynxkatarrh* sein: eine trockene Pharyngitis mit glasig transparenten, geschwollenen Lymphfollikeln und spärlicher Schleimbildung.

Zu den Initialzeichen gehören auch die *Nackenschmerzen*, die frühzeitig, vor dem Erscheinen der Lymphdrüsen, auftreten. Sie sind oft von so beträchtlicher Intensität, daß sie ein Steifhalten des Kopfes erzwingen. Da hierbei die Muskeln manchmal ausgesprochen druckschmerzhaft sind, dachten einzelne Autoren an eine Myositis. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß die beginnenden, noch nicht sicht- und tastbaren Lymphadenitiden in der Tiefe des Halses durch eine Art *défense* die Steifhaltung des Nackens erzwingen. Ein ausgesprochener Torticollis entsteht erst später bei schon stark angeschwollenen Drüsen.

Gleichfalls durch den Primäraffekt bedingt dürfte die *Epistaxis* sein, die gar nicht selten den Krankheitsbeginn markiert. Das Nasenbluten tritt oft zugleich mit den Fiebererhöhungen in Erscheinung und wiederholt sich gelegentlich mehrmals in den folgenden Tagen. Es kann durch Dauer und Intensität die ganze Aufmerksamkeit zunächst auf sich lenken.

Eine zweite Gruppe von Initialsymptomen ist als Zeichen der stattgefundenen Infektion anzusehen. Die weitaus häufigste Manifestation ist die *Asthenie*. Von dem unbestimmten Gefühl des Unbehagens und der schnellen Ermüdbarkeit in leichten Fällen bis zur schwersten Hinfälligkeit und Prostration gibt es alle Zwischenstufen. BALDRIDGE und sein Mitarbeiter registrieren allgemeines Krankheitsgefühl in 70%, besondere Schwäche in 32% ihrer Fälle. In den schwerst septischen Fällen kann der Kräfteverfall einen besorgniserregenden Eindruck machen und an die Prostration bei Typhus oder Sepsis gemahnen (HARTWICH, LORENTZ, *Londoner Epidemie*). Diese Verlaufsform kommt hauptsächlich bei Erwachsenen vor, bei Kindern findet man häufiger gerade das Gegenteil. Hier steht das geringe Gestörtsein des Befindens oft im merkwürdigen Gegensatz zu den großen Drüsenschwellungen oder der schweren Angina.

Eine zweite Gruppe von *Infektionssymptomen* sind Kopf- und Knochenschmerzen. Am häufigsten (70%) wird über *Kopfschmerzen* geklagt. Von einfachem Kopfdruck bis zu intensivsten quälenden Neuralgien werden alle möglichen Zustände berichtet. Die Schmerzen sind entweder neuralgiform oder dauernd vorhanden, werden in die Stirn oder das Hinterhaupt lokalisiert. Interessant ist die Beobachtung, daß sich die Kopfschmerzen zuweilen bei Bewegungen, namentlich beim Vorwärtsbeugen, verstärken. Verbinden sich, was bei Kindern nicht selten vorkommt, während der Fieberperiode Kopfschmerzen mit heftigem Erbrechen und Nackensteifigkeit und besteht dabei besondere Somnolenz, so entsteht ein eigenartiger, an eine beginnende Meningitis gemahnender Zustand.

Mehr als die Hälfte der Patienten klagt auch über *Kreuzschmerzen* oder Schmerzen im Rücken, in den Gliedern, über ein Gefühl der Schwere oder, ähnlich wie bei der Dengue, über die „Sensation der gebrochenen Knochen“. Gelegentlich werden die Schmerzen auch reißend, ziehend, rheumatisch geschildert. Wirkliche Gelenkschmerzen im Knie, in Hand- und Fußgelenken kommen nicht selten vor, aber immer ohne Schwellung oder Erguß in die Gelenke.

Eine weitere häufige Symptomengruppe liefert der Verdauungstrakt. Ganz besonders häufig tritt *Erbrechen* im Initialstadium auf. Bei Kindern kann es als ein Äquivalent für einen Schüttelfrost angesehen werden; es begleitet den Fieberbeginn, kann einmal oder öfters erfolgen, kann sich auch zu derartiger Intensität steigern, daß tagelang keine Nahrung behalten wird. Manchmal

wird jede Temperaturerhöhung von Erbrechen begleitet. Ältere Kinder und Jugendliche erbrechen seltener, sind aber öfters durch dauernde Übelkeiten, *Nausea und Brechreiz* geplagt. BALDRIDGE konstatierte dies bei $\frac{1}{4}$ seiner drüsenfieberkranken Studenten. Ein fast konstantes Symptom während der Fieberperiode ist die hochgradige *Anorexie*, die bei Kindern völlige Nahrungsverweigerung zur Folge haben kann. Es ist interessant, daß trotz dieser recht beträchtlichen, durch Erbrechen und Anorexie erzwungenen Beschränkung der Nahrungsaufnahme eine nennenswerte Ernährungsstörung beim Drüsenfieber kaum jemals vorkommt.

Sehr häufig machen sich in der Initialperiode cerebrale Reizerscheinungen bemerkbar. Manchmal eine besondere *Somnolenz* und eine *Schlafsucht*, häufiger aber *Erregtheit, Schlaflosigkeit, Pavor nocturnus, nächtliche Delirien*, Zeichen von *Meningismus, Photophobie*, selten einmal ein eklamptischer Anfall. Bei Erwachsenen sind derartig schwere Erscheinungen selten, dagegen *Schwindelgefühl* ziemlich häufig (26%). Von zahlreichen Autoren wird über *Schweißausbrüche* während des Fieberstadiums berichtet.

4. Fieber.

Fieber ist ein *obligates* Symptom der Infektionskrankheit Drüsenfieber. Fälle, die dauernd ohne jegliche Temperaturerhöhung verlaufen, sind Ausnahmen. Die sporadischen Formen fiebern ausnahmslos alle, Drüsenfieber ohne Fieber wurde nur im Rahmen einer Epidemie ausnahmsweise beobachtet. SCHÄFFER sah bei einer Anstaltsepidemie bei einigen leicht erkrankten Kindern fieberlosen Verlauf; GLANZMANN findet in dem großen Materiale nur 2 Beispiele dauernder Fieberlosigkeit.

Fieberlose Fälle bei Erwachsenen hat BOTSCHKOWSKY bei einer Epidemie unter Rekruten eines Regiments gesehen; sie sind nicht verwertbar, da Blutuntersuchungen nicht gemacht wurden. Hingegen sind die Beobachtungen von BALDRIDGE und seinen Mitarbeitern sehr wertvoll, die während der Collegeepidemie eine große Anzahl von Studenten gefunden haben, die nicht fieberten, sich nicht krank fühlten, ihren Dienst im Spitale machten und wo erst die sorgfältige klinische Untersuchung einige vergrößerte und empfindliche Drüsen und die Blutuntersuchung die typischen Veränderungen nachwies.

In manchen milden Fällen mag ein kurzes febriles Stadium vom Patienten nicht beachtet worden sein, oder war bereits geschwunden, als er wegen der Drüsenumoren in ärztliche Beobachtung kam.

Dem Drüsenfieber entspricht kein bestimmter Fiebertypus; dadurch unterscheidet sich diese Infektionskrankheit von den exanthematischen Infektionen des Kindesalters. Die Temperaturkurve ist daher diagnostisch nicht verwertbar. Entsprechend der außerordentlich großen Variabilität des klinischen Bildes ist auch der Temperaturverlauf äußerst wechselnd. Immerhin gibt es gewisse Kurven, die besonders oft wiederkehren.

Eine häufige Form ist folgende: rasches Ansteigen der Temperatur, die in wenigen Stunden 38,5—39,5 oder noch mehr erreicht, dann unter morgendlichen Remissionen 1—5 Tage auf dieser Stufe bleibt, um dann schneller oder langsamer zur Norm zurückzukehren. Das Maximum kann schon am ersten Tag erreicht werden, oder die Temperatur steigt in den ersten 2—3, seltener

4—6 Tagen immer noch an, und der Höhepunkt wird erst später am 3.—4. Tage, seltener erst am Ende der ersten Woche erklommen. Einen derartigen Temperaturverlauf findet man bei der klassischen, pharyngealen Form des Drüsenfiebers.

Plötzlich einsetzende, beträchtliche Temperaturanstiege charakterisieren besonders die „septische“ und die „anginöse“ Verlaufsvariante. Schüttelfröste kommen dabei nur selten vor, fast immer nur bei Erwachsenen, kaum jemals bei Kindern. Excessiv hohe Temperaturen sind gleichfalls selten (RAUCHFUSS).

Bei sepsisartigen Fällen kann die Fieberdauer sehr lange währen, ein, zwei, drei Wochen lang (BALDRIDGE, HARTWICH, GLANZMANN, VOGL). Ein kontinuierlicher Verlauf, mit geringen Morgenremissionen ist nicht die Regel. Häufiger sind beträchtliche morgendliche Senkungen, wobei sogar Untertemperaturen in den Nachtstunden gemessen wurden (SCHEER, GLANZMANN). Sind die Morgenintermissionen bei hohen Abendtemperaturen besonders stark ausgesprochen, so kann eine an Malaria erinnernde Fieberkurve resultieren (KORSAKOFF, GLANZMANN). Einen Fieberverlauf, der sehr an eine Typhuskurve erinnert, hat man in der letzten Londoner Epidemie öfters gesehen. Wenn das Fieber längere Zeit dauert, so kann man manchmal einen Wechsel von einzelnen Perioden mit sehr hohen Temperaturen und solchen mit niedrigen Temperaturen beobachten. Dann bedeutet das neuerliche Ansteigen der Temperatur nach fieberfreien Tagen gewöhnlich das Befallenwerden neuer Drüsengruppen. Steigt das Fieber, nachdem es vollständig abgesunken war, abends wieder an, um neuerlich ein oder zwei Tage zu dauern, so entsteht eine, durch Normaltemperaturen getrennte zweimalige Fieberwelle. Die Gesamtdauer der Fieberperiode ist ganz verschieden. Es kommt vor, daß nur eine einzige Temperaturerhöhung die Krankheit einleitet, die am nächsten Tag zur Norm abfällt: solche Eintagsfieber entsprechen der „Febricula“ oder „Ephemera“ der alten Ärzte.

Der Temperaturabfall erfolgt nach keiner bestimmten Regel, bei den ephemeren Formen oft kritisch, bei den pharyngealen lytisch meist mit kurzer, seltener lange sich hinziehender Lyse. Das Absteigen der Temperatur geschieht bei diesen Fällen oft in der Weise, daß die Morgentemperaturen von Tag zu Tag niedriger werden, bis in 2—5 Tagen die Normaltemperatur erreicht wird; doch gibt es auch Fälle mit ganz unregelmäßiger Lysis. Es kann auch das Fieber in der Initialperiode niedrig einsetzen, bis sich die spätere Volumszunahme der Drüsen durch höheres und dann andauerndes Fieber manifestiert.

Mit dem Abklingen der akuten Erkrankung ist die Fieberbewegung nicht immer erledigt. In einer Anzahl von Fällen kommt es zu neuerlichen Temperatursteigerungen, zu den für das Drüsenfieber charakteristischen *Relapsen*.

Das klinische Bild, das durch neuerliches Anschwellen der Drüsen und abermalige Störung des Allgemeinbefindens gekennzeichnet ist, wird an anderer Stelle eingehend beschrieben. Hier soll nur der Fieberverlauf bei den Relapsen geschildert werden.

HEUBNER war der erste, der festgestellt hat, daß das Neuaufflackern der Drüsenaffektion immer auch von neuen Temperatursteigerungen begleitet ist. Es hat den Anschein als wären solche bei der klassischen rein glandulären Form viel häufiger als bei der anginösen Verlaufsvariante. Zur Charakterisierung der fieberhaften Reprise ist folgendes zu sagen. Sie erscheinen nach einem

kürzeren oder längeren fieberfreien Intervall, wobei entweder die Drüsen noch bestehen, oder schon im Rückgang begriffen, sogar fast geschwunden sind, das Allgemeinbefinden gewöhnlich schon gänzlich wiederhergestellt ist. GLANZMANN hat den Terminen des Auftretens besondere Aufmerksamkeit geschenkt, und konstatiert ihr Einsetzen häufig an den auch bei anderen Infektionskrankheiten (Scharlach) beobachteten kritischen, biologischen Terminen, nämlich am 9.—10., 13.—14., 19.—24. Tage.

Die Relapse sind meist von kürzerer Dauer, 1—2 Tage kürzer als der erste Anfall, die Temperatur erreicht nur geringere Höhe, das Allgemeinbefinden (Schlaf, Appetit, Laune) ist weniger gestört als bei der ersten Attacke. Daß auch das Gegenteil vorkommt, daß das zweite Kranksein schwerer ist als das erste, zeigen Beobachtungen von BALDRIDGE u. a. Fast immer erfolgt bei derartigen Fieberstößen ein Neuanschwellen der Drüsen, sei es, daß neue Gruppen schmerzhaft werden, z. B. die der noch nicht befallenen Halsseite oder die Axillar- oder Inguinaldrüsen, sei es, daß bereits in Rückgang befindliche Lymphknoten sich abermals vergrößern. Sehr interessant sind Beobachtungen von GLANZMANN über ein weitgehendes Parallelgehen des Fieberverlaufes bei Geschwistern.

Selbstverständlich markiert sich auch das Einsetzen einer Komplikation (Otitis, Nephritis) durch Fieberanstieg.

Die Betrachtung der Beziehungen zwischen Fieber und Drüenschwellungen führt zu sehr interessanten, für die Krankheit charakteristischen Ergebnissen. Bezüglich des Zeitpunktes des Einsetzens sind folgende Varianten möglich. 1. Zu gleicher Zeit mit dem Anschwellen der Lymphdrüsen setzt auch die Temperatursteigerung ein; 2. das Fieber geht den Drüenschwellungen voran, ist dann eine Zeitlang anscheinend das einzige Symptom der Krankheit; die Drüenschwellungen zeigen sich erst nach einigen Tagen oder nach längerer Zeit; 3. Drüenschwellungen in voller Generalisierung gehen dem febrilen Stadium um Tage oder sogar Wochen voraus. Für alle diese Möglichkeiten liegen Beobachtungen vor.

Es ist also für das Drüsenfieber kennzeichnend, daß Fieber und Drüenschwellungen wohl immer vorhanden sind, daß aber beide Erscheinungen weitgehende Unabhängigkeit voneinander zeigen. Das Fieber ist nicht einfach eine Begleiterscheinung der Lymphadenitis, ist nicht ein „satellite des ganglions“ (CHEVALLIER). Bei dem klassischen Pfeiffertyp des Drüsenfiebers geht der Fieberanstieg dem Erscheinen der Lymphknotenvergrößerung nur um wenige Stunden 6—12—24, voraus, so daß beide Kardinalsymptome *fast gleichzeitig* manifest werden. Fälle, wo das Anschwellen jeder neuen Lymphdrüsengruppe von Fiebersteigerung begleitet ist, wo der Höhepunkt der Generalisation mit der höchsten Temperaturerhöhung zusammenfällt, wo dann ein völliges Parallelgehen von Temperatur und Drüsenaffektion zustande kommt, haben TIDY und MORLEY gesehen.

Sehr häufig ist ein anderer Typus, wo *zuerst ein fieberhaftes Kranksein* besteht, und *später die Drüsen* in Erscheinung treten. Solche Fälle sind sowohl sporadisch, als auch während einer Epidemie oft gesehen worden und wurden namentlich von den älteren Autoren genau beschrieben, die speziell darauf aufmerksam machen, daß das plötzlich einsetzende hohe Fieber, mit

Erbrechen, Übelkeiten, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen usw. das Herannahen einer schweren Infektion befürchten läßt, bis dann das Erscheinen von Lymphdrüenschwellungen die Situation klärt.

Auch eine dritte Verlaufsvariante kommt vor, wo sich allmählich universelle Drüenschwellungen mit oder ohne Beschwerden entwickeln und erst später nach Tagen oder Wochen eine Fieberperiode einsetzt (HARTWICH, VOGL).

Fieber und Drüenschwellungen sind nicht nur der Zeit des Einsetzens nach weitgehend voneinander unabhängig, sondern auch bezüglich der *Intensität*. Hier sind die Divergenzen noch auffallender. Übereinstimmend wird von allen Autoren, die darauf geachtet haben, angegeben, daß gerade bei den schwersten septischen Fällen, jenen mit hohem Fieber und toxischem Allgemeinzustand die Drüsen oft besonders klein sind und ihre universelle Ausbreitung erst bei sorgfältiger, darauf hingERICHTETER Palpation nachgewiesen werden kann. Umgekehrt sind die größten Drüsenumoren zuweilen von sehr geringen Temperaturerhöhungen begleitet.

Ebensowenig wie mit den Lymphadenitiden besteht ein Übereinstimmen zwischen der Intensität des Fiebers und dem Grade der Blutveränderung.

Gerade bei den initial hochfiebernden Fällen ist im ersten Stadium das Blutbild gar nicht charakteristisch, ja es besteht oft zunächst eine polynucleare Leukocytose (TIDY und DANIEL, GUTHRIE und PESSEL, GILBERT und COLEMAN, BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN, GLANZMANN). Die Mononucleose setzt zögernd ein und erreicht erst mit dem Ende des fieberhaften Stadiums, nach 10—14 Tagen ihren Höhepunkt, fällt dann oft mit der Akme der Drüenschwellungen oder der beginnenden Regression derselben zusammen. Dagegen sieht man die allerintensivsten Blutveränderungen bei den milden, schleichend verlaufenden Fällen, bei solchen, die fieberlos oder nur mit subfebrilen Temperaturen einhergehen.

Zwischen Fieber und Allgemeinerscheinungen bestehen engere Beziehungen. Mit dem Absinken der Temperatur schwinden gewöhnlich rasch alle Zeichen der Intoxikation und Infektion, das Krankheitsgefühl, die Schwäche, Kopfschmerzen usw. Die Patienten fühlen sich geheilt und absolut gesund. Das Ende des Fiebers zeigt die Überwindung der akuten Infektionen an. Die Schwellungen der Drüsen und der Milz und die Blutalterationen bleiben aber wochen bis monatelang nachweisbar.

5. Lymphadenopathie.

Lymphdrüenschwellungen sind so sehr das dominierende Symptom des Drüsenfiebers, daß sie der Krankheit den Namen gegeben haben. Fälle ohne Drüenschwellungen sind in letzter Zeit öfters beschrieben worden; ihre Zugehörigkeit zum Drüsenfieber kann bei Fällen, die im Rahmen einer Epidemie vorkommen, mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, bleibt aber zweifelhaft bei sporadischem Auftreten.

Wir haben zu dem Problem der „aglandulären“ Form des Drüsenfiebers des „Febris glandularis sine glandulis“ schon früher Stellung genommen und die Gründe dargelegt, die bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse gegen eine definitive Einreihung dieser Beobachtungen zum Drüsenfieber sprechen.

Die Adenopathie bei Drüsenfieber ist durch die *Beteiligung der gesamten Lymphdrüsen* charakterisiert. Merkwürdig, daß dieses wesentliche Symptom dem sonst so ausgezeichneten klinischen Blick PFEIFFERS entgangen ist. Er erkannte die Beteiligung der thorakalen und abdominalen Lymphdrüsen, übersah aber die Mitreaktion der peripheren Lymphdrüsen in der Achsel und Leiste. Schon wenige Jahre später hat man die Anschwellungen der Axillar- und Inguinaldrüsen bemerkt und fast alle Beobachter der letzten Jahre haben dies bestätigt; und nun, seitdem man darauf achtet, werden sie immer gefunden. Da sie meist wesentlich kleiner sind als die großen und daher imponierenden Halslymphome, da sie fast immer nur wenig Beschwerden verursachen, oft ganz indolent sind, so findet man sie nur, wenn man nach ihnen sucht, und systematisch und sorgfältig die Stellen ihrer Lokalisation abtastet. Daraus erklärt es sich, daß sie so oft nicht bemerkt wurden. Ein solches Übersehen kann auch dann zustande kommen, wenn nur einmal im Beginne der Erkrankung untersucht wird, bevor sie aufgetreten sind.

Die Verallgemeinerung der Drüenschwellungen entwickelt sich allmählich, meist in Schüben. Der gewöhnliche Verlauf ist der, daß *zuerst die Halslymphdrüsen* anschwellen, daß erst nach einigen Tagen entweder allmählich oder häufiger unter jedesmal erneuerter Temperaturerhöhung Achsel-, Leisten-, Ellenbogendrüsen und andere nachfolgen. Zahlenmäßige Angaben über die Beteiligung der einzelnen Drüsengruppen können nur aus jenen Publikationen der letzten Jahre errechnet werden, wo die Drüsenfiebererkrankung durch den Blutbefund verifiziert ist und wo genügend sorgfältig nach den einzelnen Drüsen gesucht wurde. Diesen Anforderungen entspricht die Tabelle von BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN.

Vergößerte Lymphdrüsen überhaupt	in	100%
Postcervicale	„	88%
Axillare	„	86%
Subangulare	„	64%
Submaxillare	„	52%
Inguinale	„	50%
Epitrochleare	„	32%
Submentale	„	10%

Die Prozentzahlen wechseln sicherlich in den einzelnen Epidemien. GLANZMANN hat bei der Berner Epidemie eine Schwellung der Submental- und Cubitaldrüsen nur selten gesehen, dagegen häufig eine Schwellung der Occipitaldrüsen und der Drüsen über dem Warzenfortsatz, was andere Autoren wieder als Ausnahmefall bezeichnen. Zu den ganz seltenen Lokalisationen gehören die Drüsen in der Kniekehle, vor dem Tragus und in den Intercostalräumen.

Ganz übereinstimmend berichten viele Beobachter, daß die Drüsen der *linken Halsseite* weitaus häufiger als erste ergriffen werden als die der rechten Seite. Einen Grund hierfür wissen wir nicht. KOPLIK und nach ihm einige amerikanische Autoren meinten, daß der Erreger des Drüsenfiebers nach Passage der Darmwand in der Lymphe des Ductus thoracicus enthalten sei, von dort in die Drüsen gelange, und daß sich aus dem linksseitigen Verlaufe des Lymphstranges die Bevorzugung der Drüsen der linken Halsseite erkläre. Diese Annahme hat einen intestinalen Infektionsmodus zur Voraussetzung, für dessen Existenz weder klinische Beobachtungen noch epidemiologische

Erfahrungen sprechen. Außerdem ist sie nach den Gesetzen der Physiologie gar nicht recht vorstellbar, da ja der Weg des Stromes von den Lymphdrüsen zum Ductus geht und nicht umgekehrt. Die Tatsache des Prävalierens der linksseitigen Cervicaldrüsen ist richtig, eine befriedigende Erklärung steht noch aus.

Bei der Erkrankung der Halsdrüsen wird eine gewisse *Reihenfolge* eingehalten. Nach GLANZMANNs Erfahrungen zeigen sich zuerst die Occipitaldrüsen, dann folgen die hinteren tiefen Cervicaldrüsen, wobei rasch hintereinander die einzelnen Drüsen sich vergrößern, bis eine Kette von Knoten sich längs des Kopfnickers bis in die Supraclaviculargrube hinabzieht. Nun geht es schubweise weiter. Unter neuerlichem Fieberanstieg schwellen die Lymphdrüsen der anderen Halsseite an, es folgen die Drüsen am Kieferwinkel, die manchmal am stärksten reagieren und dann die anderen Halsdrüsen an Größe übertreffen; weiter die submaxillaren und seltener die submentalen Lymphdrüsen. Zur selben Zeit oder bei einem späteren Schub, werden die übrigen peripheren Lymphdrüsen-schwellungen in Achsel, Leiste, Ellbogen, Kniekehle usw. palpabel.

Die *Größe der Lymphdrüsen* schwankt sehr beträchtlich. Es besteht absolut kein Parallelismus zwischen der Schwere der Allgemeinerscheinungen und der Größe der Drüsenreaktion und auch keine Koinzidenz zwischen der Intensität der Rachenaffektion und der Größe der Lymphdrüsen. Sehr große Drüsen gehören eigentlich gar nicht zum Bilde des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers. Man hat bei Epidemien die Erfahrung gemacht, daß die universelle Drüsenanschwellung oft ganz unscheinbar bleibt; gerade diese Fälle mit Mikropolyadenie sind von einem schweren Allgemeinzustand, hohem Fieber und stärkster Blutalteration begleitet. Die Angaben über die Größe der Lymphdrüsen sind sehr schwankend. Alle Ärzte, die Drüsen exstirpiert haben, geben an, daß sie durch die Größe überrascht waren; Drüsen, die man bei der Palpation als erbsengroß geschätzt hatte, zeigten die Größe einer Mandel. Zahlenmäßig läßt sich der Umfang der Lymphdrüsenanschwellung nicht angeben. Manche Autoren ziehen zum Vergleich die Größe eines Taubeneies, Hühnereies, eines kleinen Apfels, Dattelnkernes, einer Mandarine, einer Nuß, Feige, Bohne, Kirsche heran. Niemals sind alle Drüsen von gleicher Größe. Nach der Größe kann man im allgemeinen folgende Reihe aufstellen: am größten sind die Kieferwinkel-, Cervical- und Submaxillardrüsen, dann folgen Achsel- und Inguinaldrüsen; am kleinsten sind die Drüsen am Warzenfortsatz und in der Ellenbeuge. Sehr häufig sind die primär ergriffenen Drüsen schon von Anfang an am größten und bleiben es im Verlauf der Krankheit. Besondere Größe erreichen nur die Halslymphdrüsen. Wenn die Knoten am Kieferwinkel und unter dem Kopfnicker die Größe eines Eies oder einer kleinen Orange erreichen, so bedingen sie schon eine recht beträchtliche Entstellung, da derartig große Drüsenumoren außerdem von einem beträchtlichen periglandulären Ödem begleitet sind. Die schönen Linien der kindlichen Halskontur verschwinden, der Hals sieht dick, plump und breit aus, das Gesicht bekommt, wie es ein englischer Autor treffend vergleicht, das Aussehen einer Birne.

Die Drüsenanschwellungen beginnen wohl in der Regel einseitig, werden aber bald *symmetrisch*. Dies ist so zu verstehen, daß die *primären Drüsenanschwellungen* wohl *unilateral* auftreten, daß aber die bei der Generalisation der Adenopathien erscheinenden *sekundären Drüsenanschwellungen* *symmetrisch* erscheinen.

Die erkrankten Drüsen behalten ihre *Form*; sie bleiben eiförmig am Kieferwinkel, kugelig unter dem Kinn, am Warzenfortsatz, längsoval am hinteren Rand des Kopfnickers usw. Wo sie in Gruppen auftreten ist gewöhnlich jede einzelne gut abgrenzbar und isoliert, wenn auch nicht immer gegen die benachbarte deutlich verschieblich.

Die Angaben über die *Konsistenz* sind wohl wechselnd, doch wird übereinstimmend angegeben, daß die größeren Drüsen weicher, die kleineren eher hart sind. CHEVALLIER beschreibt diese Härte der Drüsen folgendermaßen: „Es ist nicht die Härte einer kankrösen oder syphilitischen Drüse; es ist die Resistenz eines Organes, dessen Kapsel stark gespannt ist“. Bei großen Drüsen hat man meistens das Gefühl einer *prall elastischen Spannung*, viel seltener sind sie weich oder spongiös anzufühlen.

Schmerzen in den Lymphdrüsen findet sich in 60—75% der Fälle angegeben. Die spontane Schmerzhaftigkeit wird meist als *Spannungsgefühl* geschildert, mehr eine Beengung oder ein Unbehagen; niemals bestehen die intensiven Schmerzen wie bei vereiternden Adenitiden. Öfters sind die Drüsen nur auf Berührung und Druck schmerzhaft, doch wird die Empfindlichkeit kaum je so groß, daß sich die Kinder gegen die Palpation wehren würden. Gewöhnlich ist es so, daß die brüske Vergrößerung der Drüsen in den ersten Fiebertagen von Schmerzen begleitet ist, und daß nach wenigen Tagen die Lymphknoten allmählich schmerzlos werden. Manchmal ist es sogar auffallend, wie unempfindlich die Drüsen werden. FEER sagt: „Die Unempfindlichkeit der harten Drüsen zeigt, daß keine Entzündung vorliegt sondern eine einfache Hyperplasie.“ Werden dann im Verlauf der Krankheit dieselben oder neue Drüsengruppen affiziert, so sind diese wieder nur im Momente der Intumescierung schmerzhaft. Recht oft kommt es vor, daß nur die Kieferwinkel- und Cervicaldrüsen empfindlich sind, während die Drüsen in der Achsel und Leiste dauernd indolent bleiben. Man gewinnt den Eindruck als wären die primären, die zum Primäraffekte gehörenden regionären Lymphknoten schmerzhaft, während die bei der Generalisation der Erkrankung sekundär befallenen Drüsen meist weniger empfindlich, oft sogar indolent sind. Bei rapider Entwicklung großer Halslymphome entsteht zuweilen ein hochgradiger *Torticollis*, eine fixierte Schiefhaltung des Halses. Sie kann rein mechanisch zustande kommen, indem ein sehr voluminöses Drüsenpaket die Neigung des Kopfes nach der anderen Seite erzwingt. Einige Autoren weisen auf die Schmerzhaftigkeit der Muskeln (Kopfnicker, Nackenmuskeln) hin und nehmen als Ursache des Schiefhalses eine Myositis an.

Die Umgebung der erkrankten Drüsen bleibt meist unbeteiligt. Die Haut ist normal gefärbt, nicht gerötet oder verdünnt, verschieblich, nicht fixiert, Lymphstränge sind nicht sicht- und fühlbar. Ein vorübergehendes *periadentisches Ödem* kommt gelegentlich vor. Klinische Bedeutung gewinnt es, wenn es in der Umgebung stark geschwollener Kieferwinkeldrüsen in den ersten Krankheitstagen auftritt. Die so entstandene Schwellung, die sich in der Umgebung des Ohres ausbreitet und auf die Wange hin erstreckt, erzeugt ein Bild, das sehr an Mumps erinnert und auch öfters dafür gehalten wurde. Nur ausnahmsweise erreicht die periglanduläre Entzündung im späteren Verlaufe höhere Grade; die Drüsen verschmelzen dann zu einem größeren Paket und die einzelnen Lymphome sind nicht mehr voneinander abzugrenzen. Manchmal

scheinen sie an die Haut fixiert zu sein, die dann gerötet und schmerzhaft wird. Das sind jene Fälle, wo man Vereiterung befürchtet, die aber dann doch ausbleibt.

Vereiterung der Lymphdrüsen gehört nicht zum Drüsenfieber. Selbstverständlich kommt es vor, daß gelegentlich einmal durch *Sekundärinfektion* eine erkrankte Drüse eitrig einschmilzt. Dieses Ereignis ist aber so selten, daß man bei Häufung von vereiternden Lymphomen zweifeln darf, ob es sich um Morbus Pfeiffer handelt. Es ist auffallend, daß die großen Lymphdrüsen bei schweren diphtheroiden, pseudomembranösen oder ulcerösen Anginen fast niemals vereitern. GLANZMANN hat in der großen Berner Epidemie nur ein einziges Mal Suppuration gesehen, BALDRIDGE und seine Mitarbeiter gar nicht.

Bei der Frankfurter Epidemie, die SCHEER beschrieben hat, kam es unter 43 Säuglingen zweimal zur eitrigen Einschmelzung eines Drüsenpaketes am Halse, jedesmal im Anschlusse an einen retropharyngealen Absceß.

CHEVALLIER, der das Problem der Suppuration beim Drüsenfieber eingehend diskutiert, kommt zu dem Schlusse, daß Eiterung nicht zum Bilde der Krankheit gehört. „L'adénolymphoïdite aiguë bénigne n'est pas une maladie suppurative.“

Klinisch sehr interessant ist die Verschiedenartigkeit des *Zeitpunktes des Auftretens der Drüsenanschwellungen*. Bezeichnen wir das Fieber und die Allgemeinstörungen als Beginn der Krankheit, so ist dreierlei möglich. Das Auftreten der Lymphome fällt mit dem Krankheitsbeginn zusammen, oder die Drüsen haben sich schon vorher entwickelt, oder sie erscheinen erst in einem späteren Stadium. Alle drei Varianten kommen vor. CHEVALLIER kennzeichnet sehr gut das Verhalten der Adenopathie mit folgenden Worten: „L'adénopathie est parfois le premier et toujours le dernier signe clinique de la maladie.“

Am häufigsten zeigen sich die ersten Drüsen *unmittelbar nach dem ersten Fieberanstieg* und sind nach 12—24 Stunden deutlich ausgebildet. Das ist der Verlaufstypus der klassischen Form des Drüsenfiebers, wie ihn PFEIFFER beschrieben hat. Die Krankheit beginnt mit einem plötzlichen Temperaturanstieg bis 39—40° ohne jedes andere Symptom. Selbst die sorgfältigste Untersuchung aller inneren Organe ergibt kein positives Krankheitszeichen, die Diagnose bleibt ungewiß, man erwartet das Einsetzen einer Infektionskrankheit oder stellt auf Grund einer unscheinbaren bedeutungslosen Rachenröte die Verlegenheitsdiagnose Grippe, bis das Auftreten der Drüsenanschwellung am nächsten Tage die Situation klärt.

Die zweite Verlaufsform ist während Epidemien beobachtet worden; ganz allmählich, ohne irgendwelche Krankheitszeichen schwellen die Lymphdrüsen oft sogar zu beträchtlichen Tumoren an und später erst, nach Tagen oder Wochen trat Fieber mit den Begleiterscheinungen der Infektion hinzu. Aber auch das Umgekehrte kann man beobachten, daß die Drüsenanschwellungen erst in einem späteren Stadium der Krankheit erscheinen. Es besteht durch Tage oder Wochen ein fieberhafter Zustand, der das Bild einer Grippe, Typhus Sepsis bietet, bis durch das Erscheinen der Drüsenanschwellungen das Leiden sich als Drüsenfieber erweist. Nach den Literaturberichten ist letzteres häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern der Fall. Die englische Epidemie von 1930 war durch einen derartigen Verlaufstypus ausgezeichnet; die Drüsenanschwellungen traten am 10.—14. Tage oder noch später auf.

Die *Generalisation der Lymphdrüsenanschwellungen* erfolgt meist in typischer Weise. In den ersten Tagen nach ihrem Auftreten nehmen die primär erkrankten Drüsen noch an Umfang zu, die Schmerzhaftigkeit steigert sich. Der Höhepunkt ist nach 2—4 Tagen erreicht. Nun erfolgt unter neuerlichem Fieberanstieg die Erkrankung der Drüsen der anderen Halsseite. Dann schwellen die Drüsen in der Achsel, in der Leiste und Ellenbeuge an. Während diese sich noch von Tag zu Tag vergrößern, bleiben die erkrankten Primärdrüsen stationär oder zeigen schon beginnende Rückbildung.

Dies alles geht aber *nicht kontinuierlich* vor sich. Drüsen, die schon in Regression begriffen waren, können — mit oder ohne neuerliche Temperaturerhöhung — wieder anschwellen und schmerzhaft werden. Das kann einmal vorkommen oder sich öfters wiederholen. Manchmal ist es ein „*fast rythmisches Ab- und Anschwellen der Drüsen*“ wie GLANZMANN treffend schildert. *Ein derartiges Verhalten der Lymphdrüsen kommt bei keiner anderen Lymphadenopathie vor und erscheint dadurch als charakteristisch für das Drüsenfieber* (STEFF und WENDT).

Ein weiteres, ebenfalls nur dem Drüsenfieber eigenes Moment ist die Art der *Rückbildung* der Drüsen. Während der Höhepunkt der Drüsenanschwellungen in steiler Kurve in Stunden oder wenigen Tagen erreicht wird, dauert die Rückbildung fast immer sehr lange, durch Wochen und Monate, und klingt in flacher Kurve ganz allmählich ab. Der gewöhnliche Verlauf ist der, daß die Patienten längst schon fieberfrei sind, sich subjektiv vollkommen gesund fühlen, daß aber noch immer einige Drüsengruppen vergrößert nachweisbar bleiben. Die intensive, schmerzhaftige Schwellung der ersten Krankheitstage schwindet wohl nach 2—4 Tagen; aber ein gewisser Zustand einer indolenten Hypertrophie bleibt bestehen und ist noch nach Monaten oder selbst nach Jahren nachweisbar.

Der Rückbildungsprozeß der Lymphdrüsen geht nicht gleichmäßig vor sich. Drüsen, die schon weitgehend verkleinert waren, können neuerlich unter Fieber und Schmerzen zu beträchtlicher Größe anschwellen. Diese *Relapse* sind ein für die Drüsenfiebererkrankung charakteristisches Ereignis, ein Zeichen dafür, daß das Virus in den Drüsen noch sehr lange lebensfähig erhalten bleibt.

HEUBNER war der erste, der dies bei seinem eigenen Kinde beobachtet hat, bei dem durch volle vier Wochen immer wieder in Intervallen fieberhafte Drüsenanschwellungen auftraten. Manche Epidemien scheinen durch die Häufigkeit solcher Rezidive charakterisiert, während sie in anderen selten waren.

Das klinische Bild des *Relapses* ist das gleiche wie das der ersten Erkrankung, nur meist milder und abgekürzt: Fieber zur gleichen Höhe ansteigend, oder geringer, fast immer von kürzerer Dauer; die Allgemeinerscheinungen, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz sind die gleichen, aber auch diese meist viel weniger intensiv. Bei diesen Rezidiven schwellen die Lymphdrüsen neuerlich an, entweder die gleichen wie bei der Ersterkrankung, oder eine andere Drüsengruppe. Zu einer nochmaligen *universellen* Drüsenaffektion kommt es gewöhnlich nicht. Der Rückgang der bei dem Relaps befallenen Drüsen erfolgt gewöhnlich schneller als bei der Ersterkrankung.

Die Termine der *Relapse* sind nach den wenigen Mitteilungen, wo genau darauf geachtet wurde, nicht konstant. Bisher hat nur GLANZMANN ihnen besondere Aufmerksamkeit geschenkt und konstatierte, daß sie in gleicher Weise wie auch bei anderen Infektionskrankheiten an den kritischen Terminen am 9.—10., 13.—14., 19.—24. Tage einsetzen. Diese Beobachtungen sind noch

vereinzelt und bedürfen der Bestätigung. Aus einigen Mitteilungen der älteren Literatur würden sich andere Termine errechnen lassen.

Reprisen kommen auch nach Jahren vor. Man hat diese Tatsache dafür herangezogen um die Frage zu diskutieren, ob es eine chronische Form des Drüsenfiebers gibt. Auch hier liegen noch viel zu wenig Beobachtungen vor, um bindende Schlüsse ziehen zu können.

Ein Patient CHEVALLIERS hatte im Juni 1926 eine inguinale Form des Drüsenfiebers mit typischen Blutbild. 4 Monate später eine Rezidive ohne besondere Allgemeinsymptome mit ausgesprochener Axillardrüsenschwellung, Ende Januar 1927 nochmaliges Aufflammen der linksseitigen, primär erkrankten Inguinaldrüsen mit subjektiven Beschwerden und neuerlicher Steigerung der Mononucleose. BALDRIDGE berichtet über einen Patienten, der im Laufe von drei Jahren viermal Attacken von Drüsenschwellungen gezeigt hatte. GLANZMANN erzählt, daß er Kinder gesehen hätte, welche in mehreren Jahren im Frühling und Herbst Rezidive ihres Drüsenfiebers zeigten, freilich nur nach anamnestischen Angaben, denn er hatte in diesen Fällen nicht Gelegenheit, Blutbefunde zu erheben.

Bei der abdominalen Form des Drüsenfiebers, auf die wir später zu sprechen kommen werden, sind Reprisen besonders häufig.

Vielleicht sind manche Fälle von rezidivierenden Nabelkoliken oder von Bauchschmerzanfällen, die immer wieder den Verdacht einer Blinddarmentzündung erregen, nichts anderes als Rezidiven eines chronisch gewordenen Drüsenfiebers (GLANZMANN).

a) *Cervicale Form.*

Die vorangehende Schilderung der Lymphadenopathie mußte die großen Variationen aufzählen, die sich aus der Verschiedenheit der Größe der Lymphdrüsen, der vorherrschenden Lokalisation, des Zeitpunktes des Einsetzens und Verschwindens, der Intensität der Begleitsymptome ergeben. Es darf dies aber nicht den Eindruck erwecken, als wären die Symptome der Lymphdrüsenschwellungen so variabel, daß sich kein charakteristisches Verhalten erweisen ließe. Im Gegenteil, überblickt man die in den vielen Publikationen niedergelegten Krankengeschichten, so ergibt sich, daß der Verlauf der Adenopathie in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle recht gleichartig ist, daß gerade bei diesem Symptom seit PFEIFFERS Beschreibung nicht viel Neues hinzugekommen ist. Die sehr große Mehrzahl der Fälle ist dadurch charakterisiert, daß *zuerst die Halslymphdrüsen erkranken, und während der ganzen Dauer der Krankheit im Vordergrund stehen.* Die *Cervicaladenitis* gibt in sicher mehr als 90% aller Drüsenfieberfälle dem Krankheitsbild das Gepräge. Die cervicale Verlaufsform ist der Typus, unter dem die allermeisten Fälle des Drüsenfiebers verlaufen.

Der Ablauf dieser klassischen Form erfolgt in vier Phasen. Zuerst, 6 bis 24 Stunden nach dem plötzlichen Fieberanstieg, erscheint die schmerzhafte Schwellung der hinteren tiefen Cervicaldrüsen: Knoten am hinteren Rande des Musculus sternocleidomastoideus, oder unter seinem oberen Ansatz; manchmal auch kleine Drüsen über und hinter dem Warzenfortsatz. In den nächsten Stunden oder Tagen nehmen unter andauerndem Fieber die

Halslymphdrüsen an Größe und Zahl noch zu, namentlich die Kieferwinkeldrüsen schwellen beträchtlich an. Die Affektion ist entweder einseitig und bleibt es, oder die Beteiligung der zweiten Halsseite ist von Anfang an da oder sie etabliert sich bald darauf. Damit ist die erste Periode der Drüsenaffektion abgeschlossen, das *Stadium der Primärerkrankung*.

Nun bildet sich, meist weniger dramatisch, unter geringerem Fieber und unter mäßigeren Beschwerden das *zweite Stadium* der Adenopathie aus, die *Generalisation der Lymphdrüsenanschwellungen*. Im Laufe weniger Tage erscheinen Lymphdrüsen zunächst am Halse, im Nacken, in der Supraclaviculargrube, dann solche in der Achsel, Leiste usw.

Allmählich entwickelt sich die *dritte Phase* der Lymphdrüsenenerkrankung, das *Stadium der Rückbildung*. Zum Unterschied von den ersten Stadien, die kurzdauernd sind, zieht sich dieses oft durch lange Zeit hin. In dieser Periode treten die für das Drüsenfieber charakteristischen *Relapse* auf. Ein eigenartiges An- und Abschwellen der Drüsen kann sich auch mehrmals wiederholen. Damit ist der Drüsenprozeß noch nicht beendet. Nach eingetretener Entfieberung schwinden wohl rasch alle Beschwerden und der Patient fühlt sich vollständig gesund, aber eine mäßige und indolent gewordene Lymphdrüsenvergrößerung am Kieferwinkel oder Nacken bleibt zurück und schwindet nur ganz allmählich. Von dem *Stadium der Rekonvaleszenz* wissen wir wohl den Beginn, können aber das Ende nicht genau fixieren. Nach Wochen und Monaten sind kleine harte Lymphome noch auffindbar und können vielleicht als Zeichen des überstandenen Drüsenfiebers auch jahrelang nachweisbar bleiben.

b) *Axillare Form.*

Die Schwellungen der Achseldrüsen zeigen sich entweder im Beginn der Krankheit gleichzeitig mit denen der Halsdrüsen oder, was viel häufiger der Fall ist, sie entwickeln sich in den folgenden Tagen während der Generalisation oder sie erscheinen erst nach Tagen oder Wochen bei einem Rezidiv des Drüsenfiebers. In dem letzteren Falle kann es gelegentlich vorkommen, daß dann die primär affiziert gewesenen Zervikaldrüsen geschwunden sind, während die später befallenen Achseldrüsen zu beträchtlichen Knoten anschwellen und nun als einzige Drüsenaffektion imponieren. GLANZMANN hat einen derartigen Fall gesehen, wo bei einer jungen Magd die Lymphknoten in der rechten Achselhöhle bis über Walnußgröße anschwellen und die Beweglichkeit des Armes hinderten. Diese sekundär ergriffenen Achseldrüsen übertrafen dann an Größe und Beschwerden die primär erkrankten Halsdrüsen.

Beobachtungen von *primärer* Erkrankung der Axillardrüsen sind sehr selten.

GLANZMANN: Ein 11jähriges Mädchen, das aus einem Dorfe stammte, wo zahlreiche Kinder an Drüsenaffektionen litten, hatte 3—4 Wochen vor der Untersuchung ein etwa dreitägiges Fieber bis 38,2° ohne Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Später entwickelte sich unter leichten Schmerzen eine zunehmende Schwellung in der rechten Achselhöhle. Die Untersuchung wies dort eine hühnereigroße, nun schon ziemlich indolente Drüsenanschwellung nach, ferner eine kirschgroße, schmerzhaft Cubitaldrüse rechts, sowie auch kleine Drüsen in der linken Achsel und in der Inguinalgegend, aber nicht am Halse.

Hierher gehört vielleicht auch die Beobachtung 3 von CABOT.

Eine 20jährige Frau erkrankt zuerst mit Fieber und Kopfschmerzen, worauf sich eine beträchtliche Schwellung der Achseldrüsen entwickelt. Erst 8 Tage später schwere Angina

mit beiderseitigen Halsdrüsenanschwellungen. Unter dauerndem Fieber mit Bronchitis, häufigen Nachtschweißen, Abmagerung, Schwäche und Verdauungsstörungen entwickeln sich allgemeine Drüsenanschwellungen. Nach langer Rekonvaleszenz vollständige Heilung, wobei die Achseldrüsen noch wochenlang vergrößert bleiben.

Dies ist die ganze Ausbeute aus der Literatur. Bei der dem Drüsenfieber vielleicht nahestehenden Zeckenbißkrankheit besteht gleichfalls eine vorwiegende Beteiligung der Axillardrüsen, die immer zuerst und am stärksten geschwollen sind.

c) *Inguinale Form.*

Auch von der inguinalen Form des Drüsenfiebers gibt es nur wenig sicher-gestellte Fälle. JAMISONs Publikation war uns im Original nicht zugänglich. YANQUELL beschrieb einen Fall, dessen Zugehörigkeit zum Drüsenfieber aber zweifelhaft erscheint.

CHEVALLIER hatte Gelegenheit, einen inguinalen Typ des Drüsenfiebers jahrelang zu beobachten.

Bei einem 25jährigen Mann entwickelte sich unter allgemeinem Krankheitsgefühl ein mäßiges Fieber. In der linken Leiste eine Gruppe vergrößerter, nichtempfindlicher Lymphdrüsen, sonst *keine* Drüsenanschwellung. Keinerlei Erkrankung am Genitale. Dabei die für das Drüsenfieber charakteristische Blutveränderung. Im weiteren Verlauf staffelförmiges Absinken der Temperatur, wobei gleichzeitig das Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen sich besserten, die Drüsen kleiner wurden, aber nicht völlig verschwanden und noch lange empfindlich blieben. Das Interessante an diesem Fall ist, daß nach 5 Monaten und später nochmals nach 3 Monaten sich Rückfälle der Drüsenanschwellung wiederholten, wobei beim ersten Relaps die Drüsen in der rechten Achsel anschwellen, beim zweiten wieder die in der linken Leiste.

CHEVALLIER meint, daß auch der Fall, den er mit BARREAU als „generalisierte Form der NICOLAS-FAVRESchen Krankheit“ publiziert hatte, zur inguinalen Form des Drüsenfiebers gehören dürfte.

Dieser inguinale Typ ist noch wenig erforscht. CHEVALLIERs Beobachtung würde daran denken lassen, daß die Genitalschleimhaut die Eintrittspforte für das Virus bilden könnte.

d) *Thorakale Form.*

Als thorakale Form des Drüsenfiebers wird jener Zustand bezeichnet, wo infolge *primären Ergriffenseins der mediastinalen, peribronchialen, perihilösen Lymphdrüsen* Symptome von seiten der Respirationsorgane, vor allem Hustenanfälle, durchaus im Vordergrund stehen. Jene häufigen Drüsenfieberfälle, wo Katarrhe der Luftwege als Komplikationen auftreten oder wo grippeartige Affektionen gegenüber geringen Drüsenanschwellungen das Krankheitsbild beherrschen, dürfen nicht thorakale Form des Drüsenfiebers genannt werden.

Eine ausschließlich auf die Intrathorakaldrüsen beschränkt bleibende Adenitis gibt es wahrscheinlich nicht. Immer waren, wenn auch geringfügig oder spät erst auftretend, die äußeren Lymphdrüsen vergrößert nachweisbar. Ob daneben auch ein entzündlich hyperplastischer Reizzustand des lymphatischen Gewebes in den Schleimhäuten des Respirationstraktes vorkommt und ob die klinischen Symptome eines Reizhustens, eines Pseudocroups *auch* durch eine Schleimhaut-

infiltration in Larynx, Trachea, Bronchien und nicht ausschließlich durch den Reiz und Druck vergrößerter Lymphdrüsen erzeugt sind, ist unbekannt. Im Hinblick auf ein gleichartiges Vorkommen an sichtbaren Schleimhäuten (Conjunktivitis und Stomatitis), scheint eine Erkrankung des submukösen Lymphadenoidgewebes vorstellbar. Die Schwellung der mediastinalen, peribronchialen, perihilösen Lymphdrüsen wird in den meisten Fällen nur indirekt aus dem spastischen oder pertussisähnlichen Husten erschlossen.

Röntgenbefunde sind bisher nur selten erhoben worden. BUTTENWIESER, LONGCOPE, NELKEN konstatierten deutliche Verbreiterung des Schattens in der Hilusgegend. GLANZMANN erwartet nicht viel Erfolg von der Radioskopie des Thorax; er meint, daß gerade beim Drüsenfieber der Nachweis der weichen Bronchialdrüsenanschwellung auf ungewöhnliche Schwierigkeiten stoßen dürfte. Dem möchte ich nicht zustimmen. Im Gegenteil, ich glaube, daß systematisch während des ganzen Krankheitsverlaufes durchgeführte Röntgenuntersuchungen bei gleichzeitig erhobenen Tuberkulinproben im Verein mit genauem klinischen und hämatologischen Status wertvolle Beiträge zur Erkenntnis des noch so unklaren Krankheitsbildes der „nichttuberkulösen Hilusaffektion“ bringen dürften. Es gibt im Kindesalter gar nicht selten Fälle, wo subfebrile Temperaturen, nächtlicher Reizhusten oder coqueluchoide Hustenattacken eine tuberkulöse Erkrankung der intrathorakalen Drüsen annehmen lassen, wozu dann die negativen Tuberkulinproben nicht stimmen. In der Diskussion über das Drüsenfieber, die durch die Zeitschrift *Medizinische Welt* veranlaßt wurde, berichtet MAUSBACHER über einen derartigen Fall, wo bei einem Drüsenfieber ein Hilushusten bestand und das Röntgenbild Drüsenschatten aufwies, die Tuberkulinproben aber dauernd negativ ausfielen.

Die Mitbeteiligung der Intrathorakaldrüsen ist schon von PFEIFFER erkannt worden. Er erwähnt unter den Symptomen des Drüsenfiebers einen eigenartigen Reizhusten, dem kein objektiver Befund in den Luftwegen entsprach und für dessen Ursache er eine Schwellung der retrotrachealen Lymphdrüsen annahm. Diese Beobachtung wurde von STARK bestätigt, der bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kinde mit Drüsenfieber einen krampfhaften Husten beobachtete, wie man ihn bei Schwellung der Bronchiallymphdrüsen zu hören pflegt. Ebenso finden wir von französischen Autoren coqueluchoiden Husten öfter erwähnt. MOUSSOUS führte ihn auf eine mediastinale Adenopathie zurück, da er Verkürzung des Perkussionsschalles in der Hilusgegend und dort verändertes Atmen fand.

Beobachtung von GLANZMANN: Bei einem 6jährigen Knaben trat ohne Fieber Husten und Schnupfen auf. Der Husten nahm bald einen coqueluchoiden Charakter an, obschon der Knabe bereits im Alter von 3 Jahren typischen Keuchhusten gehabt hatte. Tagsüber bestand meist nur ein gewöhnlicher trockener Husten. Nachts dagegen traten 2—3 Hustenanfälle mit Einziehen (typische Reprise) auf. Die Hustenanfälle wiederholten sich sehr unregelmäßig. Es gab, ohne besondere Behandlung, Nächte ohne Anfall und Nächte mit einem oder mehreren Anfällen. Selten endete der Anfall mit Erbrechen. Der Lungenbefund war negativ. Der Nachweis von erbsen- bis bohngroßen Schwellungen fast sämtlicher peripherer Lymphdrüsen und des typischen Blutbefundes (88 % Lymphomonocyten mit reichlich Plasmazelligen) sicherte die Diagnose.

In diesem Falle dauerte das keuchhustenartige Stadium mehrere Wochen. Es sind auch Fälle bekannt, wo das Krampfhustenstadium sehr kurzdauernd war, wodurch allein schon echte Pertussis ausgeschlossen werden konnte.

SCHÄFFER sah bei einem Kinde während einer Anstaltsepidemie Hustenanfälle auftreten, die ganz den Charakter eines Keuchhustens hatten und zu Isolierungsmaßnahmen Anlaß gaben. Sie verschwanden nach 10 Tagen. Da außerdem das Kind in früheren Jahren Pertussis gehabt hatte, wird als Ursache dieser Anfälle das Mitergriffensein der Bronchialdrüsen angenommen. Auch bei Erwachsenen kann paroxysmaler Husten vorkommen, wie eine Beobachtung von CADY zeigt.

Daß auch im Verlauf des Drüsenfiebers Symptome von Trachealkompression und Pseudocroup zustandekommen können, erweisen einige Beobachtungen aus der Literatur.

PRUEN sah bei einem 12jährigen Knaben deutliche Zeichen einer Trachealkompression, die 24 Stunden lang andauerte; ein rauhes stridoröses Geräusch, das so laut war, daß es die Herztöne überdeckte. Es war am deutlichsten im 1. Interkostalraum neben dem Sternum zu hören. Schmerzhaftes Lymphdrüsen waren in jugulo und in den Interkostalräumen zu konstatieren.

Es gibt auch einige ganz seltene Beobachtungen, wo die Hustenanfälle so intensiv waren, daß sie mit *Hämoptoe* einhergingen. Wiederholt finden wir in den Krankengeschichten brennende oder drückende Schmerzen erwähnt, die retrosternal lokalisiert wurden und als Symptom einer mediastinalen Drüsenaffektion gedeutet wurden.

Daß eine thorakale Form auch einmal eine *Tuberkulose* vortäuschen kann, erscheint begreiflich; sind doch die Symptome Fieber, Husten, Schweiß und die Zeichen einer Allgemeininfektion bei beiden Erkrankungen die gleichen, und Drüenschwellungen am Halse können den Verdacht auf Tuberkulose nur unterstützen (Fälle von CABOT, SCHMIDTHEINY).

e) *Abdominale Form.*

Als abdominale Form des Drüsenfiebers darf man nur jene Verlaufsart bezeichnen, wo infolge *primären* Ergriffenwerdens der mesenterialen Lymphknoten Zeichen einer akuten Bauchaffektion zuerst und besonders intensiv in Erscheinung treten. Abdominale Beschwerden sind im Verlauf des Drüsenfiebers gar nicht selten. Es muß wieder auf die glänzende klinische Beobachtungsgabe E. PFEIFFERS hingewiesen werden, der die bei Kindern so häufigen und so vieldeutigen Klagen über Bauchschmerzen in ihrer Besonderheit beim Drüsenfieber erkannt hat. Er gibt folgende Beschreibung: „Am 3. oder 4. Krankheitstage findet sich in der Mehrzahl der Fälle ein Schmerz im Unterleib, welcher jedesmal genau in die Mittellinie und genau in die Mitte zwischen Nabel und Symphyse verlegt wird; derselbe wird mehr spontan als auf Druck empfunden.“ Als Ursache nimmt PFEIFFER eine Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen an, berichtet aber nicht, ob er dieselben palpieren konnte.

Die *Lymphdrüsentumoren im Bauche* wurden merkwürdigerweise in den ersten Jahren nach der Entdeckung der Krankheit oft gefühlt, während in der letzten Zeit nichts mehr darüber berichtet wird. PARK WEST konnte sie 37mal bei 96 Patienten palpieren und meint, daß der Prozentsatz größer wäre, wenn er seine ersten Fälle sorgfältiger daraufhin untersucht hätte. Von englischen Autoren, die Abdominaldrüsen nachweisen konnten, seien JONES, WILLIAMS, HAAS erwähnt, die sie häufig fanden, GUTHRIE und PESSER, die sie als seltenen Befund erwähnen. TIDY und DANIEL schreiben, daß in einer beträchtlichen

Anzahl ihrer Fälle bei einer Schulkinderepidemie Mesenterialdrüsen palpabel waren. In der Monographie von GLANZMANN wird nur ein Fall von fühlbaren Bauchlymphdrüsen mitgeteilt. CHEVALIER sagt, sie seien unauffindbar und in einigen größeren Arbeiten über Drüsenfieber aus der letzten Zeit (BALDRIDGE, SPRUNT, LONGCOPE usw.) wird über den Nachweis der intraabdominalen Drüsen nichts berichtet.

Daß solche vorhanden sind, beweisen die Autopsien in vivo in jenen Fällen, wo man wegen Appendicitisverdacht operierte (BAUMGARTNER, STIRNIMANN).

Das Hauptsymptom bei der abdominalen Form sind *Bauchschmerzen*. Ob diese durch die Drüsenanschwellungen selbst verursacht sind, oder durch eine Erkrankung des Adenoidgewebes in der Darmwand wissen wir nicht. Über die Häufigkeit der abdominalen Schmerzen divergieren die Mitteilungen. Manche Autoren fanden sie sehr oft (PARK WEST 75%, HAAS 56%, CADY, STEINFELD), andere selten und einige erwähnen sie gar nicht. BALDRIDGE'S Statistik gibt Abdominalschmerzen in 16% der Fälle an, GLANZMANN sagt, daß er sie nur selten beobachtet habe. In den ersten Jahren nach der Entdeckung des Drüsenfiebers waren Bauchschmerzen anscheinend ein konstantes Symptom. In den letzten Jahren scheinen Koliken seltener vorzukommen. Bei den schweren anginösen und septischen Verlaufsvarianten treten Abdominalsymptome ganz in den Hintergrund.

Die ursprüngliche Angabe PFEIFFER'S über die *Lokalisation* genau in der Mitte zwischen Nabel und Symphyse konnte von späteren Beobachtern nicht bestätigt werden. Bald wurden die Schmerzen direkt periumbilikal gefühlt (RAUCHFUSS), bald ins Epigastrium lokalisiert. Gelegentlich wird die Leber- oder die Milzgegend als schmerzhaft angegeben, am häufigsten die Unterbauchgegend. Hier können die Schmerzen links oder besonders oft rechts, in der Blinddarmgegend gefühlt werden.

Der *Zeitpunkt des Einsetzens* der Bauchschmerzen ist nicht konstant; es können Leibschmerzen schon im Prodromalstadium, tagelang vor dem Fieber und den Drüsenanschwellungen vorkommen, hier häufig mit gleichzeitigem Erbrechen. Ja es kann *ausgesprochene Schmerzhaftigkeit der Appendixgegend das erste Symptom des Drüsenfiebers* sein (LONGCOPE, LENHARTZ). Häufiger fällt ihr Auftreten mit dem Fieber und den Drüsenanschwellungen zusammen, seltener mit einem späteren Stadium der Krankheit. Die *Intensität* der Schmerzen ist wechselnd, sie schwankt von einfachem Unbehagen bis zu intensivsten quälenden Koliken. Es kann sogar das Bild einer schweren abdominellen Krise entstehen, wo die Kinder mit angezogenen Beinen laut schreiend und wimmernd im Bette sich krümmen.

Charakteristisch für die Abdominalschmerzen beim Drüsenfieber ist ihre Tendenz, sich in *Kolikanfällen* zu gruppieren. Ein dauerndes Schmerzgefühl ist selten. Die Dauer der einzelnen Schmerzanfälle wird verschieden angegeben. Die Kolikanfälle sind meist nur von kurzer Dauer, manchmal nur 1—2 Minuten. Sie folgen sich im Anfang der Krankheit ziemlich rasch, etwa alle 10 Minuten, sowohl bei Tag als bei Nacht; dann werden allmählich die schmerzfreien Intervalle immer länger. In späteren Tagen besteht keine Regelmäßigkeit mehr; es kommen nach Pausen völliger Schmerzfreiheit immer wieder kürzere oder längere Koliken meist von geringerer Intensität. Auffallend ist das Wohlbefinden der Kinder zwischen den einzelnen Leibschmerzattacken (GLANZMANN).

Während der Koliken ist das Abdomen oft etwas aufgetrieben und gespannt und erweist sich bei der Palpation als druckempfindlich. Die Druckschmerzhaftigkeit ist beim Drüsenfieber im Gegensatz zur akuten Blinddarmentzündung diffus und nicht an eine bestimmte Stelle lokalisiert; auch besteht meist keine *défense musculaire*.

Von den *abdominalen Formen* sind jene von besonderer Wichtigkeit, wo Fieber und intensive Bauchschmerzen gegenüber fehlenden oder unscheinbaren und spät auftretenden Lymphdrüenschwellungen durchaus in den Vordergrund treten und im klinischen Bild dominieren. Die Bedeutung dieser Verlaufsformen liegt darin, daß sie, das klinische Bild einer akuten Blinddarmentzündung oder Cholecystitis weitgehend imitieren und den Arzt vor schwierige und verantwortungsvolle diagnostische Entscheidungen stellen.

Sehr gut schildert dies eine Beobachtung von HAAS.

Ein 6jähriger Knabe erkrankt akut mit Schmerzen im Rachen und im Unterbauch. Fieber, reine Zunge, kaum geröteter Rachen, leicht druckschmerzhafte Drüsen am Kieferwinkel, geringer bellender Husten. Die Untersuchung des Bauches ergab eine leichte Rigidität des rechten *Musculus rectus abdominis*. Ferner eine Empfindlichkeit des ganzen Unterbauches, die aber doch am deutlichsten in der Gegend des *McBURNEYS*chen Punktes nachzuweisen war, ferner eine *HEADS*che Zone vom Nabel bis zum Darmbeinkamm rechts. Der Chirurg diagnostizierte eine katarrhalische Appendicitis, wollte aber mit der Operation wegen des Katarrhs der oberen Luftwege noch zuwarten. In den nächsten Tagen entwickelten sich zunächst Halsdrüsen, dann allgemeine Drüenschwellungen mit besonderer Empfindlichkeit der Achsel- und Inguinaldrüsen und bald darauf waren alle Zeichen einer Bauchaffektion geschwunden.

STIRNIMANN berichtete über ein Kind, wo wegen der bedrohlichen Symptome einer Blinddarmentzündung trotz der nachgewiesenen Mononucleose im Blute zur Operation geschritten wurde. Der Appendix erwies sich als gesund, dagegen fanden sich geschwollene Lymphknoten im Bauche. Daß es sich in diesem Falle um ein Drüsenfieber gehandelt hat, ist außer durch den Blutbefund durch das Auftreten von allgemeinen Drüenschwellungen erwiesen.

GLANZMANN weist auf die interessante Tatsache hin, daß bei der abdominalen Form zuerst und am intensivsten die inguinalen Drüsen anschwellen, denen später die axillaren und cervicalen Lymphdrüsen folgen. Bemerkenswert sei ferner, daß bei diesen Formen der Milz- und Lebertumor besonders groß ist, was bei der diagnostischen Überlegung gegen Appendicitis verwertet werden kann. Er macht ferner auf den Umstand aufmerksam, daß im Beginn der Erkrankung die Schmerzen in die Ileocöcalgegend lokalisiert sind, während in späteren Tagen die Koliken mehr periumbilikal oder an der von PFEIFFER angegebenen Stelle zwischen Nabel und Symphyse angegeben werden.

In der GLANZMANNschen Kasuistik finden sich Fälle, wo Bauchschmerzen die Drüsenfieberkrankheit einleiteten und auch solche, wo die Abdominalsymptome erst spät auftraten, tagelang nach der universellen Lymphdrüenschwellung.

Auch bei der infektiösen Mononucleose der Erwachsenen sind abdominale, speziell appendikuläre Symptome nicht selten. LONGCOPE berichtet über eine Beobachtung, wo am ersten Krankheitstage das Bild einer akuten Blinddarmentzündung vorlag. CADY hat in seinen Fällen besonders oft abdominale Beschwerden gesehen.

Die Pathogenese der appendikulären Schmerzanfälle beim Drüsenfieber bedarf noch der Aufklärung. Es kann hier nicht auf die Frage der Beziehungen zwischen den Erkrankungen des lymphatischen Systems und den Entzündungen

des Wurmfortsatzes eingegangen werden. SCHULTZ, der sich mit diesen Fragen eingehend beschäftigt hat, nimmt an, „daß bei der morphologischen und biologischen Verwandtschaft zwischen Tonsillen und Appendix beide Organe durch Erreger mit besonderem Affinitätsverhältnis zu ihren Geweben koordiniert oder metastatisch auf dem Blutwege Manifestationsort der Krankheit werden können“ und meint, daß sowohl bei der lymphoidzelligen Angina als auch bei der ihr nahestehenden sporadischen infektiösen Mononucleose eine Beteiligung der Appendix vorkommt. GLANZMANN glaubt an die Möglichkeit einer „lymphoidzelligen Appendicitis“ und auch CHEVALLIER stellt die Frage: „d’ailleurs n’existerait-il pas des appendicités à mononucléose?“ Die Annahme ist gar nicht unwahrscheinlich, daß das lymphotrope Virus des Drüsenfiebers ebenso wie die Lymphknoten auch das diffuse lymphadenoide Gewebe, das im Wurmfortsatz mächtig ausgebreitet ist, in einen Reizzustand versetzt und daß dann in dieses geschädigte Gewebe — ebenso wie es in der Tonsille der Fall ist — sekundär Keime eindringen und eine Entzündung (gleichwertig einer Angina) hervorrufen.

Daß die Abdominalschmerzen auch einmal den Charakter einer *Gallenkolik* annehmen können, zeigt eine Beobachtung von GLANZMANN. Die abdominale Form des Drüsenfiebers kann bei protrahiertem Verlaufe unter der Maske der *rezidivierenden Nabelkoliken neuropathischer Kinder* einhergehen. Es wäre Aufgabe der Pädiater, systematische Blutuntersuchungen bei Kindern mit Nabelkoliken zu machen. Da qualitative Blutveränderungen oft noch lange Zeit nach dem Schwinden der Lymphdrüsen nachweisbar bleiben, könnte vielleicht die Pathogenese eines Teiles der Nabelkoliken geklärt werden.

Ob es eine *chronische Verlaufsform des abdominalen Typus des Drüsenfiebers* gibt, ist nicht entschieden. PFEIFFER hat am Schlusse seiner ersten Publikation eine kurze Beschreibung eines merkwürdigen Krankheitsbildes gegeben, das nicht mit Sicherheit erkennen läßt, was er gemeint hat. Er selbst ist in seiner zweiten Mitteilung nicht mehr darauf zurückgekommen und die ganze spätere Literatur hat nicht mehr Bezug auf diese Form genommen.

Unter den Fällen, die von SCHMIDTHEINY als lymphatische Reaktion mitgeteilt worden sind, finden sich einzelne, wo Abdominalbeschwerden die wesentlichsten Krankheitszeichen bildeten. Wir tragen Bedenken, diese Beobachtungen zum Drüsenfieber zu zählen.

Aus der an Atypien reichen Londoner Epidemie von 1930 teilt PARKES WEBER einen Fall mit, den er als „rein abdominale Form“ bezeichnet.

Ein 39jähriger Arzt klagte nur über Druck im Epigastrium, fühlte sich matt und schwach bei dauernd mäßigem Fieber. Keine Spur von peripheren Drüenschwellungen, kein Milztumor, keine Rachenaffektion. Vollständige Heilung. Im Blute 10,850 Leukocyten mit einer Lymphomonocytose von 86%.

6. Milztumor.

Zur Symptomatologie des Drüsenfiebers gehört der Milztumor. Eine Mitbeteiligung der Milz ist bei einer generalisierten Reaktion der lymphatischen Organe von vornherein zu erwarten und tatsächlich findet man eine Vergrößerung der Milz in sehr zahlreichen Fällen. Die Angaben über die Häufigkeit und Palpierbarkeit des Milztumors schwanken in den einzelnen Mitteilungen ganz beträchtlich; der eine Autor findet ihn jedesmal, der andere gar nicht.

Oft wird das Verhalten der Milz gar nicht erwähnt. Die Divergenz ist dadurch zu erklären, daß manche Untersucher auf das Symptom der Milzvergrößerung besonders geachtet und darnach gesucht hat, andere hingegen nicht.

PFEFFER hat angegeben, daß am 3. bis 4. Tag jedesmal die Milz zu fühlen ist. TIDY findet sie in seiner ersten Mitteilung nicht vergrößert. PARK WEST konstatiert Milztumor in etwa 50% der Fälle, FEER, KÖNIGSBERGER und viele andere können die Milzvergrößerung in jedem Falle nachweisen. Bei den anginösen Formen ist in 80% der Fälle Milztumor vorhanden (SCHULTZ).

GLANZMANN sagt: „Ein palpabler Milztumor ist in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle nachzuweisen. Im Rest der Fälle ist die Milz wenigstens perkutorisch vergrößert. Fälle ohne Mitbeteiligung der Milz kommen vor, sind jedoch sicher sehr selten.“

Der Milztumor ist glatt, hat plumpe abgerundete Ränder, seine Konsistenz wird als prallelastisch, halbweich, mehr oder weniger derb geschildert. Die Drüsenfiebermilz hat nicht die weiche Konsistenz des Milztumors der akuten Infektionen, sondern ist etwas härter. LONGCOPE schildert die Konsistenz als „derber als eine Typhusmilz“. Dies stimmt mit unseren Erfahrungen überein. Die derbelastische Konsistenz kann bei der Diagnose verwertet werden.

Die Größe des Milztumors wechselt; manchmal ist er nur perkutorisch nachweisbar und bei tiefer Inspiration mit einem breiten plumpen Rand am Rippenbogen zu fühlen, meist überragt er denselben um 2 bis 3 Querfinger. Es liegen auch einige Beobachtungen von mächtigen Milzschwellungen vor, wo die Milz bis handbreit den Rippenrand überragte, bis zum Nabel oder noch weiter hinunter bis an den Darmbeinkamm reichte. In den meisten Fällen macht die Splenomegalie keinerlei Beschwerden. Nur einige Male wurde Spannung und Druck im linken Hypochondrium oder „Milzstechen“ angegeben.

Klinisch interessant ist der *Zeitpunkt des Auftretens* der Milzschwellung. Am häufigsten wird die Milzvergrößerung gleichzeitig mit den Drüsenanschwellungen nachweisbar und wächst in den folgenden Tagen unter den Augen des Arztes. Zuweilen wird der Milztumor erst bemerkt, wenn die Lymphdrüsen ihren Höhepunkt erreicht haben. Die Fälle, wo die Milz schon vor dem Auftreten der Lymphadenitis, also als *Frühsymptom* erscheint, sind seltene Ausnahmen. Ein Parallelismus zwischen Schwere der Erkrankung und Größe der Milzschwellung besteht nicht, ebenso nicht zwischen dieser und der Ausbreitung der Drüsenanschwellungen. Es gibt Fälle von schwerstem hochfieberhaftem Kranksein mit ganz geringer Milzschwellung und umgekehrt ganze milde, fieberlos verlaufende Fälle, wo man durch die besondere Größe der Milz überrascht wird.

Eine Sonderstellung nehmen einige seltene Fälle ein, wo bei minimalen, unscheinbaren oder sogar vollständig fehlenden Lymphdrüsenanschwellungen die Milzvergrößerung sehr beträchtlich war, wo also die Splenomegalie im Krankheitsbilde dominierte und neben Fieber und Allgemeinerscheinungen anscheinend das einzige Symptom der Krankheit darstellte. CHEVALLIER nennt diese Fälle „*forme splénique*“ des Drüsenfiebers.

Hierher gehören folgende Beobachtungen:

HIRSCHFELD: 1. Ein junger Offizier, der im Feld eine mit großem Milztumor einhergehende akute Infektionskrankheit unbekannter Ätiologie aquirierte, zeigte einen Blutbefund mit 90% kleinen und großen Lymphocyten, so daß die Diagnose akute lymphatische Leukämie gestellt wurde. Rasche und definitive Heilung.

HIRSCHFELD: 2. Bei dem zweiten Fall, der ein 11jähriges Mädchen betraf, war gleichfalls ein bis zum Nabel reichender Milztumor das Hauptsymptom; es bestanden aber noch erhebliche Halsdrüsenanschwellungen und außerdem zeigte sich am 10. Krankheitstage eine aphthoide Stomatitis. Lymphomonocytose im Blut bis 74%. Heilung.

Den splenischen Typ in reiner Form zeigt ferner Fall 7 von SCHMIDTHEINY.

Ein 25jähriger Mann erkrankt während der Militärdienstzeit an Fieber, Erbrechen, Mattigkeit; Nachtschweiße, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust lenken den Verdacht auf Tuberkulose. Tuberkulinproben fielen negativ aus. „Als objektiver Befund konnte *nur Milzschwellung* und die erhöhten Temperaturen festgestellt werden.“ Im Blute bei 12660 Weißen über 60% Lymphomonocyten und Plasmazellige. Der Zustand von Milztumor und Lymphocytose blieb noch wochenlang bestehen, ging aber schließlich in völlige Heilung aus.

Zwei weitere Beobachtungen stammen von GLANZMANN.

Ein 17jähriger Junge, der 3 Wochen lang fieberte, wo bei genauester Untersuchung kein Krankheitszeichen gefunden werden konnte; speziell keine Rachenveränderungen, *keine Drüsenanschwellungen*. Erst als in der Rekonvaleszenz der Milztumor entdeckt wurde, konnte der Fall geklärt werden. Leukocyten 15 000 mit reichlich plasmazelligen Großlymphocyten und Monocyten.

Noch interessanter ein 2. Fall, der einen 6jährigen Knaben betraf. Bei auffallend gutem Allgemeinbefinden fieberte das Kind 3 Wochen lang zwischen 38° und 39°, ohne besonderen Befund und bei negativer Pirquetreaktion. *Periphere Drüsen nicht vergrößert*, Milz 3 Querfinger unter dem Rippenbogen als prallelastischer Tumor zu fühlen. Nach lytischer Entfieberung Heilung, während Milzvergrößerung und pathologische Blutveränderung noch lange während der Rekonvaleszenz bestehen blieben.

Zu der splenischen Form des Drüsenfiebers könnte man noch den ganz einzig dastehenden Fall FRIESLEBEN rechnen.

Ein 27jähriger, sonst ganz gesunder Mann fühlte sich nach Überstehen einer leichten Halsentzündung wohl und ging seinem Beruf nach. Plötzlich beim Arbeiten im Büro heftigste Leibscherzen, dauerndes Erbrechen, Auftreten eines Tumors unter dem linken Rippenbogen. Am nächsten Tage evidente Symptome einer inneren Blutung. Bei der Operation fand man 2 Liter Blut im Peritoneum, einen Riß in der vergrößerten Milz. Die Milz wurde exstirpiert und der Patient genas.

Schließlich sei noch erwähnt, daß einmal ein typisches Drüsenfieber bei einem Patienten beobachtet wurde, dem früher die Milz exstirpiert worden war (JACKSON-SMITH).

Von diesen „splenischen Verlaufsformen“ war der Fall 2 von HIRSCHFELD sicheres Drüsenfieber, denn hier bestand neben dem imposanten Milztumor auch Lymphdrüsenanschwellung. Die zwei Beobachtungen von GLANZMANN können anerkannt werden, da sie im Rahmen einer Epidemie vorkamen. Schwierig ist dies bei den isolierten Fällen. SCHMIDTHEINYS Beobachtung, wo objektiv nichts anderes nachweisbar war als erhöhte Temperatur und eine Milzschwellung, wurde als lymphatische Reaktion publiziert. Die Entscheidung, ob man derartige Krankheitsbilder in das Drüsenfieber hineinnehmen soll, möge vertagt werden, bis wir über reichlichere Erfahrungen verfügen.

Charakteristisch für den Milztumor beim Drüsenfieber ist seine *lange Persistenz*. In der Mehrzahl der Fälle geht die Schwellung der Milz wohl bald nach der Entfieberung und dem Schwinden der Allgemeinerscheinungen restlos zurück. Aber gar nicht selten bleibt eine Milzvergrößerung wochen- selbst monatelang nachweisbar, wenn die Patienten schon längst genesen sind. Hier zeigt die Milz das gleiche Verhalten wie die Lymphdrüsen. GLANZMANN berichtet, daß er einmal noch nach 4 Jahren eine vergrößerte Milz nachweisen konnte, BALDRIDGE, daß sogar nach 7 Jahren die Milz palpabel war.

7. Manifestationen und Komplikationen.

a) Drüsenfieberkonjunktivitis.

Krankhafte Veränderungen an der Lidbindehaut sind im Verlauf des Drüsenfiebers nicht selten und wurden schon frühzeitig beobachtet. Lange Zeit hat man diesem Symptom keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und es entweder als zufällige Komplikation oder als Begleiterscheinung einer Grippe angesehen.

In vielen Krankengeschichten der älteren Autoren findet man Augensymptome erwähnt. *Protassow* dürfte der erste gewesen sein, dem Augenjucken und Lichtscheu aufgefallen sind; *SPRUNT* und *EVANS* erwähnen Conjunctivitis und Lichtscheu; *BALDRIDGE*, *ROHNER* und *HAUSMANN* haben in 10% ihrer Fälle Photophobie konstatiert. Auch bei kleinen Kindern beobachteten *SCHIEER* und *SIEVERS* Reizung der Bindehaut. *GILBERT* und *COLEMAN* erwähnen, daß die Photophobie im Beginn der Erkrankung oft so intensiv war, daß sie zu Lidkrämpfen Anlaß gab. *GUTHRIE* und *PESEL* haben die Augenveränderungen beim Drüsenfieber als erste genauer beschrieben und eine *besondere Conjunctivitis* als charakteristisches Symptom des Drüsenfiebers aufgestellt. Manchmal zugleich mit dem Einsetzen des Fiebers, manchmal schon im Prodromalstadium erschienen die Augen gerötet und schmerzhaft. Die Conjunctiva zeigte ein eigenartiges trockenes granuläres Aussehen; kein Tränenfluß, keine eitrige Exsudation. Unter ihren Fällen gab es solche, wo die *Bindehautentzündung das wesentlichste Symptom* darstellte, während Fieber und Drüsenschwellungen zurücktraten. In der Mehrzahl der Fälle war der Bindehautkatarrh nur einseitig.

GLANZMANN beschreibt die Bindehautveränderungen folgendermaßen: „Die Conjunctivitis war bald doppelseitig, bald nur einseitig, besonders links. Ganz im Anfang konnte etwas gelbliches Exsudat vorhanden sein, später nicht mehr. Besonders die Bindehaut des Unterlides zeigte eine intensive Rötung und hatte bei seitlicher Beleuchtung ein deutlich granuliertes Aussehen. Man sah feinste weiße Pünktchen (geschwollene Follikel) durch die gerötete Schleimhaut durchschimmern. Besonders in der Übergangsfalte des Unterlides fanden sich rundliche und ovale, blaßrote wie kleine Fleischwärtchen prominierende Gebilde, die meist in Reihen angeordnet sind. In diesen Granulis, oder auch unabhängig davon sieht man feinste weißliche Pünktchen oder Flecken (Follikel), d. h. rundliche Anhäufung lymphoider Zellen mit oder ohne Umhüllung durch konjunktivales Bindegewebsstroma.“

Die Drüsenfieberconjunctivitis darf nicht mit der bei Kindern recht häufigen *Folliculosis conjunctivae* (*SAEMISCH*) verwechselt werden.

b) Drüsenfieberparotitis.

Die Speicheldrüsen, in erster Linie die Parotis, können beim Drüsenfieber mitaffiziert werden. Dieses Vorkommen ist wahrscheinlich ziemlich selten, aber doch erwiesen. In der älteren Literatur mag sich mancher Fall finden, der als atypische Parotitis, als „aberrant mumps“ publiziert wurde und vielleicht Drüsenfieber war. Aus den Mitteilungen kann man meist nicht mehr mit Sicherheit ersehen, ob es sich um eine besonders ausgeprägte Schwellung der präaurikulären oder angulären Lymphdrüsen mit starkem periglandulärem

Ödem gehandelt hat, die einen Mumps imitierte oder um eine echte Parotisschwellung.

TIDY und MORLEY glauben nicht an eine Miterkrankung der Ohrspeicheldrüse und meinen, daß man Schwellungen der submaxillaren und präaurikularen Lymphdrüsen mit Speicheldrüsenschwellungen verwechselt habe; sie selbst haben niemals ein Befallensein der Parotis gesehen.

Die ältesten Fälle von „*Drüsenfiebermumps*“, die wir wegen des Vorkommens in einer Familienepidemie als solche anerkennen können, stammen von HÖRSCHELMANN. Als *Drüsenfieberparotitis* ist vielleicht auch eine Beobachtung von CURSCHMANN anzusehen, der den Fall als „Mumps mit abnormer Blutreaktion“ beschrieb. Nach den Befunden, die HAAS aus einer Epidemie in New York mitteilt und durch gute Abbildungen illustriert, kam dort Drüsenfieberparotitis häufig vor.

In der Diskussion über das PFEIFFERSche Drüsenfieber, die von der „Medizinischen Welt“ veranlaßt wurde, betonten KARGER, ORGLER, METTENHAUSER und MAUSBACHER, daß in der derzeitigen Epidemie die Ähnlichkeit mit Mumps ganz bedeutend sei und zu differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß gäbe. Auch in SCHEERS Endemie erinnerte das prallelastische Drüsenpaket, das das obere Ende des Kopfnickers umgab, in Konsistenz und Form sehr oft an Parotitis.

In der Praxis wird es zuweilen zweifelhaft bleiben, ob es sich um echten Mumps oder um akute Lymphdrüsenschwellungen handelt. Beweisend sind nur Fälle, wo die Kinder vor der Erkrankung an Drüsenfieberparotitis sicheren Mumps durchgemacht haben, oder nach erwiesenem Drüsenfieber später einmal an zweifelloser epidemischer Parotitis erkrankten. Solche Fälle hat GLANZMANN mehrmals gesehen.

Eine Beteiligung der *Bauchspeicheldrüse* ist bisher nicht beschrieben. Es wäre denkbar, daß ebenso wie bei der Parotitis epidemica auch beim Drüsenfiebermumps das Pankreas mitreagiert. Manche merkwürdige Anfälle von kolikartigen Abdominalschmerzen und Diarrhöen, die im Verlauf des Drüsenfiebers vorkommen, könnten durch eine Miterkrankung des Pankreas erklärt werden. Hierauf wird man in Zukunft achten müssen. Eine Beobachtung von SCHEER weist vielleicht auf ein Mitergriffenwerden des Pankreas hin. Er konnte in drei Fällen in den ersten Tagen der Erkrankung das Auftreten von reduzierenden Substanzen im Urin beobachten.

c) Drüsenfieberstomatitis.

Die Mundschleimhaut ist sehr oft beim Drüsenfieberprozeß mitbeteiligt. Merkwürdigerweise wurde den Veränderungen im Munde lange Zeit keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt; vielleicht weil die Mundschleimhautaffektion meist keine besonderen Beschwerden macht oder weil man ihr Auftreten als zufällig ansah und gar nicht an ihr Bedingtsein durch die Drüsenfieberkrankheit dachte. Die ganze vorhämatoologische Literatur weiß nichts von einer Stomatitis beim Drüsenfieber zu berichten. GLANZMANN hat die Eigenart der Mundschleimhautveränderungen genau beschrieben und den Terminus *Drüsenfieberstomatitis* eingeführt.

Die entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut des Mundes, des Zahnfleisches und des Gaumens können in verschiedenen Graden auftreten. Charakteristisch für das Drüsenfieber sind folgende Formen: Erstens ein *Erythem am Gaumen*. Eine manchmal diffuse, manchmal fleckige Rötung, oft auf den weichen Gaumen beschränkt, manchmal auf den harten Gaumen übergreifend, meist ziemlich hellrot, ähnlich dem Enanthem bei Grippe, fast niemals so flammend düsterrot wie bei Scharlach. Doch sind auch skarlatiniforme Gaumenerytheme beobachtet worden (GILBERT und COLEMAN).

Bei stärkerer Intensität des Prozesses entstehen innerhalb dieses Erythems kleine *papulöse Effloreszenzen*. GLANZMANN beschreibt sie folgendermaßen „An den verschiedensten Stellen der Mundhöhle, am häufigsten an den Gaumensegeln, können sich kleine Papelchen finden, die stellenweise zu größeren Plaques konfluieren. Auch an der Schleimhaut der Unterlippe kann man ab und zu ein fein granuliertes Aussehen wahrnehmen.“

LENHARTZ hat ähnliche Veränderungen gesehen, nur unterschied sich das Mundexanthem in seiner Beobachtung dadurch, daß es heftige, brennende Schmerzen verursachte.

Bei stärkster Exudation können diese kleinen Infiltrate exulcerieren und dann schmerzhaft *Erosionen* und *Geschwürchen* bilden. Man hat solche an der Grenze des harten und weichen Gaumens, längs des Zungenrandes, an der Lippenschleimhaut gesehen.

Eine *Entzündung des Zahnfleisches* wurde in allen möglichen Graden und Formen beobachtet. Einfache Rötung und Auflockerung oder öfters ein diffuser zarter, schleierförmiger, leicht abstreifbarer Belag von milchweißer Farbe. Durch sekundäre Infektion und Besiedlung mit Mundhöhlenbakterien kann eine schwere Gingivitis entstehen. Erfolgen dann noch Blutungen in das Zahnfleisch so resultieren klinische Bilder, die an Skorbut, Stomatitis ulcerosa oder an leukämische Zahnfleischaffektionen gemahnen.

Die eigenartigste Manifestation der Drüsenfieberstomatitis sind die *Aphthen* längliche, etwa hanfkorngroße, manchmal fibrinös belegte Geschwürchen an den vorderen Gaumensegeln, meist nur auf einer Seite.

Wenn man auf diese unscheinbaren, oberflächlichen Schleimhautdefekte achtet, so werden sie durch gewisse Besonderheiten auffallen; charakteristisch ist die stets geringe Zahl, meist nur eines oder zwei, die minimale Reaktion der Umgebung, das Intaktbleiben der übrigen Mundschleimhaut und das Fehlen von Schmerzen und Beschwerden. Diese aphthenartigen Geschwürchen sitzen am vorderen oder hinteren Gaumenbogen, manchmal an der hinteren Rachewand, an den Seitensträngen, aber niemals auf den Tonsillen.

Es gibt noch eine andere, seltenere Aphthenform. Hier sind die Geschwürchen etwas größer, bis etwa linsengroß, rundlich oder oval, scharfrandig, der weiche nicht infiltrierte Grund weißlich oder gelblich, gelbbraunlich belegt. Nach der Reinigung sieht es aus, als wäre ein kleines Loch in die Schleimhaut gestanzt. Auch diese Geschwürchen erscheinen meist in der Einzahl, mit Vorliebe an weichen Gaumen und an den Gaumensegeln.

Die Aphthen können manchmal auffallend lange bestehen bleiben. Wenn dann die Drüsenschwellungen zum größten Teil abgeklungen sind, so liegt das Bild einer *aphthösen Stomatitis mit einer lymphatischen Blutreaktion* vor. Manchmal

gestattet das bunte Blutbild und die Anamnese einen Schluß auf das überstandene Drüsenfieber. Einen derartigen Fall, der zu schwierigen differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß gab, konnte ich bei einem 8jährigen Kind aus Rumänien beobachten. Aus der Anamnese war nur zu erfahren, daß vor einigen Wochen eine längerdauernde unklare, fieberhafte Erkrankung bestand, worauf sich eine Stomatitis und mäßige allgemeine indolente Drüenschwellungen entwickelten. Die Mundaffektion schien den Verdacht aufluetische Plaques geboten zu haben, denn es wurde die WaR. gemacht, die *positiv* ausfiel. Das Anwachsen der Drüenschwellungen und der Milz zu beträchtlicher Größe gaben nun Veranlassung zu einer morphologischen Blutuntersuchung, wobei 26 000 Leukocyten gezählt wurden, darunter über 60% große, atypische und plasmazellige Lymphocyten. Jetzt wurde der Verdacht auf Leukämie ausgesprochen; nur das Fehlen der Anämie und das gute Allgemeinbefinden schien dagegen zu sprechen. Das Kind wurde nach Wien gebracht und hier konnte außer geringen Drüenschwellungen nichts anderes gefunden werden als zwei kleine aphthöse Geschwürchen an der Mundschleimhaut. Im Blut noch 16 000 Leukocyten mit mäßiger lymphoidplasmazelliger Reaktion. Auf Grund dieses Blutbefundes wurde die Diagnose *Drüsenfieberstomatitis* gemacht. Die WaR. war wieder negativ geworden.

Sehr wichtig ist der *Zeitpunkt des Erscheinens der Stomatitis* und der Geschwüre. Nicht die Stomatitis oder die Aphthen sind das Primäre und die Drüenschwellungen eine Folge derselben, sondern umgekehrt. Zuerst tritt die fieberhafte Lymphdrüsenkrankung auf und im Verlaufe derselben, nach einigen Tagen erscheinen die Manifestationen an der Mundschleimhaut. Es ist der gleiche Vorgang wie bei den Anginen.

Das ganze Kapitel der aphthösen Mundaffektionen bedarf eines neuerlichen Studiums unter Heranziehung sorgfältiger hämatologischer Untersuchungen. Sicher wurden bisher pathogenetisch ganz differente Affektionen wegen der morphologischen Ähnlichkeit zusammengezogen. Eine wertvolle Arbeit von HITTMAYER über die Aphthenseuche beim Menschen bringt die ersten Ansätze hiezu. Er fand in seinen Fällen sehr beträchtliche Blutveränderungen, die weitgehend denen beim Drüsenfieber ähnlich waren. Nicht nur eine Lymphocytose, sondern auch eine ganz ungewöhnlich große Zahl pathologischer Lymphocyten, Plasmazellen, Lymphocyten mit jungen Kernen und solche mit vielgestaltigen, abnorm gelappten Kernen, Makro- und Mikrolymphocyten. Er betont ausdrücklich, daß es sich nicht um eine postinfektiöse Lymphocytose handeln kann, da die Blutveränderungen schon im Beginne der Krankheit ausgeprägt waren. Wenn es sich in diesen Fällen nicht um Drüsenfieber mit aphthöser Stomatitis gehandelt hat, so könnte man mit aller Vorsicht die Vermutung äußern, daß auch das Aphthenvirus lymphotrope Eigenschaften besitzt.

d) Respirationsorgane.

Symptome von seiten der oberen Luftwege sind beim Drüsenfieber außerordentlich häufig und von vornherein zu erwarten. Denn für die überwiegende Mehrzahl der Fälle ist die Schleimhaut der Nase oder des Nasenrachenraumes als Eintrittspforte des Virus anzunehmen. Von hier aus wird wahrscheinlich sehr schnell das Adenoidgewebe des WALDEYERSchen Rachenringes, in erster Linie die Adenoide und das Lymphgewebe der hinteren Rachenwand affiziert.

Ein eigenartiger trockener Schnupfen, speziell auch eine lymphangitisartige Injektion der Schleimhaut und eine Schwellung der Seitenstränge der hinteren Rachenwand sind mit den subjektiven Symptomen des Schluckwehs und der behinderten Nasenatmung als Zeichen des Primäraffektes im Nasenrachenraum anzusehen.

In der amerikanischen Drüsenfieberliteratur findet man oft die Erwähnung, daß dem Ausbruch der Erkrankung ein „*sore throat*“ vorangegangen sei, eine Rachenaffektion, aus der sich später keine eigentliche Angina entwickelte. Vielleicht ist damit diese *Initialpharyngitis des Primäraffektes* gemeint.

Jene seltenen Formen, wo wir aus der Art des Einsetzens der Krankheit und aus dem Verlaufe auf eine *primäre* Lokalisation des Virus in den tiefen Luftwegen und eine damit verbundene Affektion der intrathorakalen Lymphdrüsen schließen, haben als thorakale Varianten eine gesonderte Besprechung erfahren.

Es gibt zwei Verlaufsformen, wo katarrhalische Erscheinungen der Luftwege die Krankheit einleiten und im Initialstadium durchaus im Vordergrunde stehen. Die eine ist der bereits geschilderte „*pharyngeale Typus*“.

Eine zweite Verlaufsvariante könnte man als „*pseudogrippalen Typus*“ bezeichnen. Hier beginnt die Krankheit unter dem Bilde einer grippösen Erkrankung mit Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Prostration; dazu ein Schnupfen und trockener Husten, der tagelang der Drüsenumefikation vorangeht. Solche Fälle sind recht selten. Auch hier geht der Schnupfen nicht mit schleimigetriger Sekretion einher, sondern ist trocken oder dünnseros. LONCOPE, SPRUNT and EVANS, BLOEDORN und HOUGHTON haben derartige Beobachtungen mitgeteilt.

Nach den bisherigen Erfahrungen hat man den Eindruck, daß die Fälle mit fließendem Schnupfen, mit reichlich schleimig-eitriger Sekretion, meist kein echtes Drüsenfieber sind. Starke Sekretion aus der Nase, ein richtiger Schnupfen mit nachfolgenden Drüsenschwellungen gehören zur Symptomatologie der „Pseudodrüsenfieber“.

Es erscheint zwecklos statistische Daten über die Häufigkeit des Schnupfens bringen zu wollen, zumal viele Autoren diesem Symptom keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt haben. HAAS fand z. B. Coryza bei der Hälfte seiner Patienten, BALDRIDGE und seine Mitarbeiter bei mehr als einem Drittel, ohne daß über die Art des Katarrhes Näheres ausgesagt würde. Es ist auffallend, daß in der großen Literatur über Monocytenangina und lymphoidzelliger Angina Schnupfen kaum je erwähnt wird; nur DEUSSING hat einige Male schleimig-eitrige Sekretion mit Wundwerden am Naseneingang gesehen. KÖNIGSBERGER hat die Nasen seiner Patienten genau untersucht und findet meist nur ein stärkeres Ödem der Muscheln mit oder ohne schleimig-eitrige Sekretion.

Bezüglich der *Rachenbefunde* ist folgendes zu sagen. Es gibt eine Anzahl von Fällen, wo ausdrücklich festgestellt wurde, daß der Rachen *vollständig frei* von jeglicher Veränderung gewesen und während des ganzen Krankheitsverlaufes geblieben ist. Es lassen sich fließende Übergänge von kaum wahrnehmbaren Rachenerythemen bis zu intensiven Entzündungen und membranösen oder ulzerösen Prozessen feststellen. Wegen ihrer großen Bedeutung für Klinik und Pathogenese werden die Anginen gesondert besprochen. Hier sollen nur jene Rachenaffektionen beschrieben werden, die von einigen Autoren als charakteristisch gemeldet

wurden. In einem großen Prozentsatz, BALDRIDGES Statistik sagt 58%, findet sich eine Rötung und Injektion der Rachenschleimhaut ohne Exsudat. Diese Pharyngitis wird von einigen Autoren als ganz eigenartig geschildert. Meist als eine granuläre Hyperplasie der Lymphfollikel, wobei diese an der hinteren Fläche der geröteten Rachenwand als hyperplastische und eigenartig glasig durchscheinende Knötchen erscheinen. Auch SCHEER hält die Follikelhyperplasie mit begleitendem Ödem für so eigenartig, daß er den Halsbefund als charakteristisch für die Drüsenfieberkrankheit anspricht.

KÖNIGSBERGER schreibt bei den nichtangiosen Formen seiner „Angina mit lymphatischer Reaktion“: „Man wird manchmal überrascht sein, wie gering der Befund im Vergleich zu den starken regionären Drüsenschwellungen ist. Ein Teil der Fälle zeigt nichts weiter als Rötung und Schwellung der Tonsillen und ein glasiges Ödem des Zäpfchens und des Gaumenbogens.“ Die glasige Schwellung der Rachenfollikel wird von einigen Autoren besonders betont, während andere (TIDY) eine eigenartige Trockenheit der geröteten Rachenwand hervorheben.

Die Rachenaffektion ist häufig, aber nicht immer von Schmerzen und Schluckbeschwerden begleitet. Dieses Wundgefühl und die Dysphagie gehen nicht parallel mit den lokalen Veränderungen. Sie sind oft viel intensiver als nach der mäßigen Rötung und Schwellung zu erwarten wäre. Deglutinationsbeschwerden gehen oft der Rachenerkrankung voraus.

Von sonstigen Zeichen ist das *Nasenbluten* zu erwähnen. *Epistaxis* ist meist ein Initialsymptom, dessen Auftreten im Beginne einer akuten Infektionskrankheit nicht überraschend erscheint.

Retropharyngealabszesse kommen beim Drüsenfieber der Kleinkinder als sehr seltene Komplikationen vor, und sind immer bedingt durch Sekundärinfektion mit Eiterkokken. Auch hier muß wieder gesagt werden, daß der Drüsenfiebererreger sicher nicht pyogen wirkt, daß Retropharyngealabszesse ebensowenig wie Drüsenvereiterungen zum Symptomenkreis des Drüsenfiebers gehören.

Bei Beteiligung der tieferen Luftwege beim Drüsenfieber handelt es sich um ein accessorisches Vorkommen; für Fälle, wo Katarrhe der Bronchien besonders in den Vordergrund treten, wurde die Bezeichnung „*respiratorische Form* des Drüsenfiebers“ erdacht.

Nach BALDRIDGES Statistik hustet fast ein Drittel aller Patienten, in den Zusammenstellungen anderer Autoren findet man Husten gar nicht erwähnt.

Meist wird nur ein trockener, nicht auffallender Husten erwähnt, durch den Pharynxkatarrh, die Trockenheit und das Ödem der Schleimhaut ausgelöst. Die Fälle von FEER wären für die Frage, ob es eine respiratorische Form des Drüsenfiebers gibt, von prinzipieller Wichtigkeit. Leider sind sie nicht ausführlich genug mitgeteilt. Es waren dies Beobachtungen bei 4 Säuglingen im Alter von 12—18 Monaten mit fieberhafter Bronchitis oder Bronchopneumonie, zum Teil im Verlaufe einer endemischen Grippe, die alle lymphatische Blutreaktion zeigten. Eine Kritik dieser Fälle sowie der Beobachtung von C. DE LANGE „über lymphatische Reaktion bei Grippeerkrankungen“ findet sich im hämatologischen Teil dieser Arbeit.

Otitis media ist als Komplikation wiederholt beschrieben worden. Sie tritt meist erst im späteren Krankheitsverlaufe auf und entsteht zweifellos durch eine sekundäre Infektion. Sie ist fast immer sehr gutartig und führt zur restlosen

Heilung. In einigen Epidemien war die Häufung von Mittelohraffektionen auffallend.

e) Verdauungstrakt.

Die wichtigsten Symptome von seiten des Magendarmkanales, die Abdominalschmerzen und Koliken, wurden bei der abdominalen Form ausführlich besprochen. Hier seien noch kurz einige Krankheitszeichen von seiten des Verdauungstraktes erwähnt, die beim Drüsenfieber vorkommen.

Die *Zunge* weist oft einen Belag auf, der als dick und weiß beschrieben wird. Ganz besonders auffallend ist der Zungenbelag bei manchen hochfiebernden, septischen Fällen, wo er im Verein mit dem schweren Allgemeinzustand, großen Milztumor, hohen Fieber, der Prostration die Diagnose in der Richtung einer akuten typhösen Darminfektion hinlenkt. Manchmal klagen die Patienten über Trockenheit im Mund, schlechten Geschmack, verminderte Speichelsekretion. Selbstverständlich ist die Art und Persistenz des Zungenbelages abhängig von der Schwere und Ausdehnung der Rachenveränderungen; er ist daher bei den diphtheroiden und ulzerösen Formen besonders dick und bleibt lang bestehen. Die Reinigung der Zunge erfolgt vom Rande und von der Spitze her; die leuchtendrot hervorspringenden Follikeln erzeugen eine Art „Himbeerzunge“. Auf die scarlatinöse Zungenspitze machen ULRICH und BLEYER besonders aufmerksam. KWASNIEWSKI und HENNING haben in einem Falle von Monocytenangina eine dick belegte Zunge beobachtet, wo in der Mitte derselben, von vorn nach hinten ein bandartiger, fingerbreiter, sattroter Streifen ausgespart war. Nach allen bisherigen Erfahrungen können aus dem Zungenbelag keine diagnostischen Folgerungen gezogen werden.

Übelkeiten, Erbrechen und Appetitlosigkeit gehören zu den häufigen Begleiterscheinungen des Drüsenfiebers. Sie sind in den allermeisten Fällen als Zeichen der allgemeinen Intoxikation anzusehen und zeigen sich besonders im Initialstadium. Der Verlust des Appetites, BALDRIDGE beobachtete dies in 38% seiner Fälle, gehört zu den frühesten Zeichen der Erkrankung, ist schon vor dem Manifestwerden der Drüenschwellungen da und kann namentlich bei hochfiebernden Fällen und angiosen Formen hartnäckig bestehen bleiben.

Brechreiz und Erbrechen wechseln in ihrer Häufigkeit ganz außerordentlich. Übelkeiten, Nausea, finden wir sehr oft erwähnt, sowohl bei Kindern als bei Erwachsenen. 24% Nausea, 12% Erbrechen berichtete BALDRIDGE bei erwachsenen Studenten; ungefähr in der Hälfte aller Fälle sah dies SPENCER in der New Yorker Epidemie vom Jahre 1926.

Erbrechen kommt namentlich bei Kindern häufig vor; in dieser Altersstufe ist es aber ein so gewöhnliches Einleitungssymptom aller möglicher Erkrankungen, daß es eher als ein Zeichen der Allgemeinintoxikation, denn als Symptom der Drüsenfiebererkrankung gewertet werden kann. Speziell bei Kleinkindern kann stürmisches, wiederholtes Erbrechen den Beginn der Krankheit markieren.

Dem Verhalten der Stuhlentleerungen wurde in früherer Zeit besondere Aufmerksamkeit geschenkt und *Obstipation* ist in den Krankengeschichten des ersten Jahrzehnts nach der Entdeckung des Drüsenfiebers oft erwähnt und ausdrücklich betont (v. STARK). Es wurde die Frage diskutiert, ob nicht die Stagnation von Kotmassen im Darm die Invasion eines toxischen oder infektiösen

Agens provozieren könnte; aber die Idee, daß Drüenschwellungen am Halse durch eine Autointoxikation verursacht sein könnten, wurde bald abgelehnt.

DURNO und andere Autoren haben Beobachtungen mitgeteilt, daß beim Drüsenfieber die anfangs hartnäckige Obstipation am Ende der ersten Krankheitswoche durch Diarrhöen mit schleimigen Stühlen abgelöst wird, und daß das Einsetzen der Schleimentleerungen als Signal der beginnenden Rekonvaleszenz anzusehen sei. TIDY und MORLEY schreiben in ihrem zusammenfassenden Referat, daß Konstipation wohl sehr häufig, aber nicht konstant beim Drüsenfieber vorkomme und daß kein Grund vorliege, ihr eine besondere Bedeutung beizumessen. Das gleiche gilt von den *Diarrhöen*. Sie sind seltener, sind kein Prodromal- oder Einleitungssymptom. Öfter zeigen sich Durchfälle erst im Verlaufe der Erkrankung.

Während der Berner Epidemie konnte GLANZMANN die Beobachtung machen, daß bei Säuglingen und Kleinkindern das Drüsenfieber zuweilen von besonders betonten Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals begleitet ist. Er nennt diese Verlaufsvariante *gastrointestinale Form des Drüsenfiebers*. Die Pathogenese dieser mit schweren, sogar dysenteriformen Diarrhöen einhergehenden Magendarmstörung ist nicht geklärt. Am einfachsten scheint es, sie als Durchfallserkrankung anzusehen, die die Infektionskrankheit Drüsenfieber begleitet, also als Dyspepsie infolge parenteraler Infektion. Theoretisch möglich, aber bisher gänzlich unbewiesen ist die Annahme einer enteralen Infektion, ein Befallensein des lymphatischen Gewebes in der Submucosa des Darmes durch den Erreger des Drüsenfiebers.

f) Leber, Ikterus.

Ob die Leber beim Drüsenfieber häufig oder selten beteiligt ist, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da auf dieses Organ nicht besonders geachtet wurde und Angaben über ihr Verhalten in den Krankengeschichten oft fehlen. Nach den Literaturmeldungen und eigenen Erfahrungen gehört eine Leberschwellung mäßigen Grades, wenn auch nicht zu den konstanten, so doch zu den häufigeren Symptomen. Daß bei Säuglingen und Kleinkindern die Leber besonders oft vergrößert gefunden wird, würde nicht viel sagen, da in dieser Altersstufe während und nach Infektionen aller Art Leberschwellungen etwas gewöhnliches sind. Immerhin sind die besonders großen Lebertumoren bei Kindern jüngster Altersstufen bemerkenswert. So hatten z. B. bei der Epidemie in einem Säuglingsheim (DAVIS) alle 10 Kinder einen Lebertumor, der am zweiten Tag auftrat und 2—3 cm den Rippenbogen überragte. Im Falle SIEVERS reichte die Leber bis 5 cm unter den Rippenbogen. Lebertumoren können gelegentlich — ebenso wie dies bei der Milz der Fall ist — infolge ihrer Größe sehr in den Vordergrund treten und zum Hauptsymptom der Krankheit werden.

C. DE LANGE berichtet über ein 10 Monate altes Mädchen, das nach Abklingen einer Grippepneumonie neuerlich mit hohem Fieber, Milz- und Leberschwellung erkrankte; erst ein paar Tage später geringe allgemeine Drüenschwellungen. Im Blutbilde unter 41 250 Leukocyten über 85% Lymphocyten. *Das Markanteste im Krankheitsbild war der Lebertumor, der die ganze rechte Oberbauchgegend vorwölbte*; er glich den Leberschwellungen, die man bei Kindern auftreten sieht, wenn die Herzkraft zu versagen beginnt. Da ein solches im vorliegenden Fall nicht in Frage kam, dachte DE LANGE an eine „lymphatische Leberreaktion“.

Bei Erwachsenen fanden BALDRIDGE und seine Mitarbeiter Leberschwellung in 16% der Fälle; GUTHRIE und PESSEL halten sie für ein obligates Symptom. Der Lebertumor ist glatt und in seiner Konsistenz meist nicht vermehrt, der Rand scharf oder etwas plumper. Von Wichtigkeit ist es, daß im Gegensatz zur Milzschwellung der Lebertumor nicht besonders im klinischen Bild hervortritt; er ist geringfügiger und flüchtiger und gar nicht, oder nur minimal empfindlich. Ein langes Persistieren nach Ablauf der fieberhaften Drüsenkrankung bis spät in die Rekonvaleszenzperiode kommt nicht vor.

Über die Ursache der Leberschwellungen wissen wir nichts Näheres. Es könnte sich um eine Hyperämie und parenchymatöse Schwellung handeln, wie sie bei allen möglichen Infektionskrankheiten vorkommt. Es wäre auch denkbar, daß Lymphocytinfiltrate die Ursache der Organvergrößerung sind.

Für eine Mitbeteiligung der Leber am Krankheitsprozesse spricht das Auftreten von *Urobilin* und *Urobilinogen im Harn*, das von einigen Autoren beobachtet wurde. Es sind von GLANZMANN einige wenige Fälle beschrieben worden, bei denen sich die Symptomatologie nur aus Leber- und Milzschwellung zusammensetzte und deren Zugehörigkeit zum Drüsenfieber man nur deshalb annehmen kann, weil sie den typischen Blutbefund aufwiesen und während einer Epidemie auftraten. Als Beispiel sei folgender Fall angeführt. Bei einem 2jährigen Knaben hatte sich *ohne* Fieber oder sonstige Krankheitserscheinungen eine auffallende Vergrößerung des Abdomens entwickelt. Die Untersuchung ergab einen *mächtigen Lebertumor*, der bis zum Nabel reichte und eine vergrößerte Milz. *Keine Schwellung der peripheren Lymphdrüsen*. Blutbefund 14% Neutrophile, 41% große Lymphocyten (die Hälfte davon plasmazellig), 18% kleine Lymphocyten und 19% Monocyten. Zum Bilde des Drüsenfiebers fehlten hier die „Drüsen“ und das „Fieber“. GLANZMANN nennt diesen Typus *„viscerale Form des Drüsenfiebers“*. Vielleicht ist es verfrüht, im gegenwärtigen Momente, wo die Symptomatologie des Drüsenfiebers wieder aufgebaut werden muß, durch Einbeziehung solcher Fälle die Grenzen des Krankheitsbildes unscharf zu machen. Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse ist es nicht angezeigt, ein *„febris glandularis sine glandulis et sine febre“* aufzustellen.

Die gleichen Bedenken bestehen bei manchen Fällen von *Drüsenfieber mit Ikterus* oder von *„Ikterus mit lymphatischer Reaktion“*. Die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen kann man in 3 Gruppen einteilen: Erstens gibt es Fälle von typischem Drüsenfieber, wo im Verlaufe der Krankheit Ikterus hinzutrat, quasi als Komplikation, wobei aber doch immer die Drüsenfieberkrankheit dem Krankheitsbilde das Gepräge gab, wenn auch der Ikterus später sehr in den Vordergrund trat.

Zweitens kennt man Fälle, die mit Fieber, Abdominalbeschwerden und Gelbsucht, also unter dem Bilde eines infektiösen Ikterus begannen, wo Lymphdrüsenanschwellungen erst im weiteren Verlaufe der Erkrankung erschienen. Wenn in solchen Fällen die Drüsenanschwellungen geringfügig bleiben, so kann ein ganz merkwürdiges klinisches Bild zustandekommen. Immerhin wird der Nachweis der Universalität der Drüsenanschwellungen und der typische Blutbefund die Zugehörigkeit solcher Fälle zum Drüsenfieber erweisen.

Fehlen aber die Drüsenanschwellungen während der ganzen Krankheitsdauer, so resultiert ein Bild, das sich nur aus einer fieberhaften Allgemeinerkrankung,

Ikterus und der lymphatischen Blutreaktion zusammensetzt. Es fragt sich nun, ob man solche Fälle zum Drüsenfieber zählen darf und ob man einen „*Icterus infectiosus benignus mit Mononucleose*“ als eine Verlaufsvariante des Drüsenfiebers anerkennen soll. Wenn im Rahmen einer Epidemie eine ‚forme ictérique pure‘ (CHEVALLIER) auftritt, so kann man einen solchen Fall mit einiger Wahrscheinlichkeit als zum Drüsenfieber gehörend ansprechen. Isoliert auftretende Fälle von „Ikterus mit lymphatischer Blutreaktion“ als Drüsenfiebertypen zu erklären, erscheint gezwungen.

Im Nachfolgenden sollen einige der wichtigsten Fälle aus der Literatur, soweit sie hämatologisch sichergestellt sind, zitiert werden:

a) Drüsenfieber mit Ikterus im Verlauf der Krankheit, die ‚*formes adéno-ictériques à début ganglionnaire*‘. Der älteste Fall dürfte eine Beobachtung von TÜRK sein. Ein 9jähriges Mädchen mit hartnäckigem Fieber und ausgesprochenen abdominalen Symptomen, krampfartigen Bauchschmerzen, beträchtlicher Schwellung der Leber und Milz und vorübergehendem Ikterus; dabei große Halslymphdrüsen und das Blutbild der lymphatischen Reaktion. TÜRK meint, daß die vom Nasenrachenraum ausgehende Infektion diesmal auch intestinale und cholangitische Erscheinungen hervorgerufen habe.

MACKEY und WAKEFIELD erklären die in ihrem Falle im Verlauf einer infektiösen Mononucleose aufgetretene Gelbsucht durch Schwellung der Lymphdrüsen am Leberhilus.

Weitere Beobachtungen bringen die Mitteilungen von CARNOT, WEISENBACH, BOLTANSKI und WELL, ferner die von LORENTZ bei anginösen Verlaufsformen. Spät einsetzenden Ikterus berichten DOWNEY und MCKINLEY und BROGSITTER. Auch bei Kindern sah GLANZMANN Gelbsucht im Verlaufe des Drüsenfiebers.

b) Vom zweiten Typus, Beginn mit Ikterus und erst später nachfolgenden Drüsenanschwellungen, liegen sehr wenig Beobachtungen vor. Eine solche findet sich im Lehrbuche von NÄGELI unter den lymphatischen Reaktionen zitiert. Ein 34jähriger Arzt, der akut fieberhaft mit Temperaturen zwischen 38 und 39° erkrankt, hat am 6. Krankheitstage Durchfälle und Ikterus und erst am Ende der 2. Woche entsteht eine generalisierte Lymphdrüsenanschwellung und ein Milztumor.

c) Von jenen Fällen, deren Zugehörigkeit zum Drüsenfieber noch zweifelhaft erscheint, wo das klinische Bild aus fieberhafter Gelbsucht mit Milztumor und Allgemeinerscheinungen besteht, wo aber das Hauptsymptom, die Lymphdrüsenvergrößerung fehlt, gibt es gleichfalls nur wenige Mitteilungen. GLANZMANN hat während der Epidemie ein 11 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen gesehen, das seit einer Woche über Müdigkeit und Schmerzen in Hand- und Fußgelenken und Schienbeinen klagte; das Kind war subfebril, hatte keine Rachenaffektion, *keinerlei Vergrößerung der peripheren Drüsen*. Die Untersuchung ergab nur eine vergrößerte Leber und einen leichten Ikterus, die wochenlang bestehen blieben. Die qualitativen Blutveränderungen waren für Drüsenfieber charakteristisch. Auch SCHMIDTHEINY bringt die Krankengeschichten zweier Fälle mit fieberhafter Gelbsucht, Leber- und Milztumor, typischen Blutveränderungen ohne die geringste Anschwellung der peripheren Lymphdrüsen.

g) Drüsenfiebernephritis.

Beim Drüsenfieber gibt es nur eine Komplikation, die ein schweres Kranksein zur Folge hat, die *Nephritis*. Sie verläuft klinisch unter dem Bilde einer akuten hämorrhagischen Nierenentzündung und ist durch den Zeitpunkt und die Art des Einsetzens, den Verlauf und die absolute Gutartigkeit, den konstanten Ausgang in völlige Heilung charakterisiert. Im ersten Jahrzehnt nach der Entdeckung des Drüsenfiebers war Nephritis eine auffallend häufige Komplikation. HEUBNER hat sie zuerst gesehen und nach ihm fast alle Beobachter bis 1905. Dann wird die Nierenentzündung von Jahr zu Jahr seltener; aus der Zusammenstellung aus dem Jahre 1921 berechnen TIDY und MORLEY aus 270 Beobachtungen 6% Nierenkomplikationen. Nicht nur Fehlen des Blutbefundes, sondern auch Abweichungen im klinischen Bild lassen bei einigen dieser Fälle Zweifel an ihrer Zugehörigkeit aufkommen. Man hat vielfach den Eindruck, als wäre manchmal ein übersehener Scharlach oder eine Scarlatina sine exanthemate vorgelegen, wo dann ein in der dritten Woche auftretendes Fieber mit Drüsenschwellungen und Nierenentzündung als Primärerkrankung imponierten, wo dann das „zweite Kranksein“ des Scharlachs als Drüsenfieber angesprochen wurde.

GUTHRIE und PESSEL haben unter hunderten von Fällen niemals Nephritis gesehen, ebenso nicht SCHEER, C. DAVIS u. a. GLANZMANN konnte in der großen Berner Epidemie nur viermal Nephritis konstatieren. BALDRIDGE sah nur ein einziges Mal eine Nierenkomplikation. Eine weitere auffallende Tatsache ist es, daß bei den mit schweren diphtheroiden oder nekrotisierenden Anginen einhergehenden Formen, wo man am ehesten Nierenschädigungen erwarten würde, solche sehr selten sind. DEUSSING sah unter zahlreichen lymphatischen Anginen nur einmal Nierenreizung; LORENTZ, HARTWICH gar nicht. KÖNIGSBERGER betont das Fehlen von Nierenaffektionen in Fällen schwerer lymphatischer Angina ausdrücklich.

Die einzige Ausnahme bilden die Beobachtungen von GAUTIER, der fast in allen Fällen Nierenkomplikationen gesehen hat, von einfacher Albuminurie bis zu schwerster, selbst tödlicher hämorrhagischer Nephritis. Aber die GAUTIERschen Fälle waren nach meiner Überzeugung kein PFEIFFERSCHES Drüsenfieber, sondern postanginöse Lymphadenitiden.

Die Nephritis beim Drüsenfieber setzt *frühzeitig* ein; dadurch unterscheidet sie sich von der Scharlachnephritis. Da sich der Beginn der Lymphadenitis meist deutlich markiert, kann man den Moment des Auftretens der Nierenkomplikation genau feststellen. Oft vergehen nur 24 Stunden zwischen dem Erscheinen der Drüsenschwellung und dem Einsetzen der Nierenentzündung. (HESSE, GLANZMANN). In anderen Fällen zeigte sich die Nephritis am 5., 8., 9. Krankheitstag, ausnahmsweise einmal in der 2. Woche. Eine weitere charakteristische Eigenart der Drüsenfiebernephritis ist das *symptomlose Einsetzen*. Kaum jemals markiert es sich durch höheres Fieber, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Erbrechen oder Kopfschmerzen. Oft ist der intensiv blutige dunkle Harn das einzige Zeichen der beginnenden Nierenerkrankung. Nur ausnahmsweise einmal wurde ein Gedunsensein des Gesichtes oder ein Lidödem bemerkt.

Der *Harnbefund* zeigt auch Abweichungen vom gewohnten Bilde einer akuten Glomerulonephritis. Er ist durch den abnorm großen Gehalt an Blut gekennzeichnet; manche Harnportionen, namentlich am Schluß der Miktion, enthalten reines Blut. Dadurch entsteht manchmal das Bild einer *reinen Hämaturie* (TIDY). Mikroskopisch findet man vor allem massenhaft Erythrocyten, ferner Leucocyten und daneben in wechselnder Menge hyaline und granulierte Zylinder. Es sind aber auch Fälle bekannt, wo Zylinder dauernd im Harn fehlten. Eine ernste *Oligurie kommt nicht vor*, die Verminderung der Harnmengen hält sich in mäßigen Grenzen und geht bald in eine Polyurie über. Der Eiweißgehalt ist meistens gering, entspricht nur der Blutmenge. Die Hämaturie und Albuminurie verlaufen öfters in Schüben und können sich ebenso wie die Drüsenerschwellungen nach Intervallen wiederholen. Fast niemals führt die Drüsenfiebernephritis zu Blutdrucksteigerung, Herzdilatation oder gar zu urämischen Folgeerscheinungen. Die Allgemeinsymptome sind oft so geringfügig, daß die Nierenerkrankung nur durch die veränderte Harnbeschaffenheit entdeckt wird. Eine Untersuchung des Blutes auf Reststickstoff usw. wurde noch nie gemacht, ebenso noch nie eine Nierenfunktionsprüfung durchgeführt. Bakterielle Untersuchungen ergaben immer Sterilität des Harnes.

Die Nephritis geht stets in Heilung aus, wenn sich auch manchmal eine leichte Albuminurie ohne Formelemente noch einige Zeit im Harne nachweisen läßt.

Da Obduktionsbefunde nicht vorliegen, wissen wir nichts über die Art dieser Nierenentzündung. GLANZMANN meint, daß die von FAHR beschriebene herdförmige, monosymptomatische Glomerulonephritis das Substrat bilden dürfte; ein Befallensein nur einzelner Glomerulusinseln, deren Capillaren für Blut durchlässig werden, während die übrige Niere, abgesehen von einzelnen Herden von Lymphzellen im interstitiellen Gewebe, keine Veränderung zeigt.

Von sonstigen Harnbefunden sei erwähnt, daß CADY gelegentlich im Beginn der Erkrankung eine passagere Glykosurie gefunden hat. SCHEER fiel das Auftreten von reduzierenden Substanzen auf, woraus er auf die Möglichkeit einer Mitbeteiligung des Pankreas schloß.

CORNELIA DE LANGE hat bei einem Säugling einen ganz eigenartigen Harnbefund erhoben. Im Initialstadium des unter grippösen Erscheinungen verlaufenden Falles zeigte sich durch einige Tage eine Albuminurie und das Sediment bestand fast ausschließlich aus geschwänzten Epithelien in einer Menge, die Verfasserin noch nie gesehen hatte. Es ließ dieser Befund an einen *desquamativen Katarrh der unteren Harnwege* denken. DE LANGE schließt aber aus der eigenartigen Reaktion des Nierenbeckenendothels auf das Bestehen einer exsudativen Diathese und weiter auf die lymphatische Konstitution des Kindes. Vielleicht ist dieser Befund pathogenetisch gleich zu werten wie der gelegentlich beim Drüsenfieber vorkommende *Fluor albus*.

GLANZMANN ist der einzige, der bei kleinen Mädchen in der Rekonvaleszenz nach Drüsenfieber einen auffallenden Ausfluß beobachtet hat. Der *Fluor* war fast so stark wie bei einer Gonorrhöe, weißlich oder gelblich, und hinterließ in der Wäsche große, gelbliche Flecken. Im Ausstrichpräparat fanden sich sehr wenige Zellen, vereinzelt Epithelien und Leucocyten; Gonokokken oder Streptokokken waren nicht nachweisbar. Die Vaginalflora war uncharakteristisch, meist Stäbchenflora vermischt mit banalen, meist grampositiven, seltener

gramnegativen Kokken. Mit fortschreitender Erholung, oft erst nach mehreren Wochen, verschwand der Fluor wieder. GLANZMANN meint, daß derselbe mit der schlechten Blutbeschaffenheit in irgendeinem Zusammenhange stehen könne.

h) Zirkulationsorgane.

Das Drüsenfieber zieht Herz und Gefäßsystem nicht in Mitleidenschaft; auch bei den schweren Formen mit diphtheroiden oder ulzerösen Prozessen an den Tonsillen gibt es keine kardialen Komplikationen oder Folgezustände. In vielen Krankengeschichten findet man den ausdrücklichen Vermerk: Herz in normalen Grenzen oder Herz ohne Besonderheiten. Die Pulsbeschleunigung geht der Höhe des Fiebers parallel. CADY, der den Blutdruck kontrollierte, fand ihn normal. Unreinheit des ersten Tons oder akzidentelle, leise systolische Geräusche, meist an der Spitze, werden wiederholt erwähnt.

Postinfektiöse Bradycardie und Arrhythmie kommt ebenso wie bei anderen Infektionen auch beim Drüsenfieber vor. Eine Ausnahme bildet der vielfach atypische Fall von DU BOIS, wo man bei der Obduktion eine frische Endokarditis auf der Mitralklappe mit einer älteren Entzündung fand, die zu Insuffizienz und Stenose geführt hatten. Hier war anscheinend eine Sepsis zur Drüsenfieberkrankheit hinzugetreten. Die Venenthrombose eines Beines, die LORENTZ bei einem Falle schwerer angiöser Verlaufsform beobachtet hat, ist wohl nur als zufällige Komplikation zu deuten und nicht dem Drüsenfieber zur Last zu schreiben.

i) Nervensystem.

Das Nervensystem ist beim Drüsenfieber nicht beteiligt. Eine organische Erkrankung des Gehirnes und seiner Häute wurde noch nie gesehen. Im Initialstadium, zur Zeit des hohen Fiebers und der Allgemeinintoxikation können gelegentlich einmal cerebrale Reizerscheinungen mehr in den Vordergrund treten und dann dem Krankheitsbilde ein besonderes Gepräge verleihen.

Kopfschmerzen sind in 75% aller Fälle vorhanden. Eine genauere Beschreibung liegt meist nicht vor; häufig wurden Schmerzen in der vorderen Schädelhälfte erwähnt, die sich bei Bewegungen und namentlich beim Vorwärtsbeugen verstärken. Recht oft besteht auch *Schwindel* mit *Nausea* und *Erbrechen*. Auch diese Symptome schwinden meist sehr schnell. Eine Abducensparese mit Doppelsehen (LENHARTZ) und eine Neuritis des Plexus brachialis, die zu passagerer Paralyse des Armes führte (HARTWICH) sind zufällige Komplikationen und sind sicher nicht durch das Drüsenfieber verursacht.

Nackenstarre, ein nicht seltenes Symptom, ist wohl muskulär bedingt durch reflektorische Spannung der Halsmuskeln zum Schutze der schmerzhaft geschwollenen Drüsen. Bei einseitigem Auftreten entsteht ein Torticollis. Bei beiderseitiger Muskelsteifigkeit kann hochgradige Nackenstarre resultieren, die im Verein mit hohem Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen bei kleinen Kindern schon den Verdacht auf Meningitis epidemica hervorrufen könnte.

Es gibt in der Literatur einige wenige Beobachtungen, wo cerebrale Symptome besonders stark ausgesprochen waren. Einmal bestand bei einem Studenten neben leichter Benommenheit eine auffallende Reflexsteigerung und ein positives KERNIGSches Symptom (LONGCOPE). Die Lumbalpunktion ergab bei gesteigertem Druck eine klare, bakterienfreie Flüssigkeit ohne Zellvermehrung.

Ähnliches berichtet CADY: Die erste Drüsenfiebererkrankung war ziemlich leicht gewesen, bei einem Relaps traten meningeale Reizerscheinungen in den Vordergrund. Merkwürdigerweise sind solche bei Kindern, die bei fieberhaften Infektionen aller Art so oft mit meningealen und cerebralen Reizerscheinungen reagieren, außerordentlich selten. PROTASSOW erwähnt nächtliches Aufschrecken und Angstzustände im Initialstadium, DURNO sah Konvulsionen, GUTHRIE und PESSEL mehrmals auffallende Schlafsucht. Mit dem Einsetzen des Fiebers wurden die Kinder somnolent und schliefen oft bis zu 24 Stunden, um dann mit normaler Temperatur und Wohlbefinden zu erwachen. Ein Gleiches konnte GLANZMANN einmal beobachten, der zu einem Kinde gerufen wurde, da man Schlafkrankheit befürchtete. Der Nachweis der generalisierten Lymphdrüenschwellung und der Blutbefund führten zur Diagnose Drüsenfieber und zur beruhigenden Prognose.

Diese sehr seltenen Fälle, wo meningeale Erscheinungen so besonders hervortraten, gaben den Anlaß, von einer *pseudomeningitischen* Form des Drüsenfiebers zu sprechen (GLANZMANN, JOHANNSEN, SPRUNT).

k) Exantheme.

Hautaffektionen sind im Verlaufe des Drüsenfiebers gar nicht selten, gehören aber nicht zu den obligaten klinischen Zeichen. Es sind Exantheme aller Art und Form gesehen worden; schon die große Verschiedenheit beweist, daß keines für die Krankheit kennzeichnend ist. Es scheint, daß in den einzelnen Epidemien Art und Häufigkeit der Ausschläge sehr wechseln, denn manche Autoren berichten gar nichts über Exantheme, andere sehen solche auffallend häufig. „Wäre das Drüsenfieber von einem Exanthem, das sich gut charakterisieren ließe, begleitet, so würde es vielleicht eher als besondere Krankheit erkannt worden sein“, schreibt GLANZMANN ganz mit Recht.

PFEIFFER erwähnt noch ausdrücklich, daß Hauteruptionen nicht vorkommen; aber im selben Jahre hatte HEUBNER ein Exanthem beobachtet.

Bei einem 3jährigen Knaben mit Angina und Drüenschwellungen zeigte sich am 3. Krankheitstage ein Exanthem, welches sicher weder mit Scharlach noch mit Masern oder Röteln etwas zu tun hatte; Brust und Oberarme waren von einer gleichmäßigen ziemlich intensiven Röte überzogen, welche an den Rändern gegen die gesunde Haut hin ziemlich scharf abgrenzte, ähnlich etwa Urticariaflecken.

Ganz anders war der Ausschlag in einem Falle HÖRSCHELMANNs.

Bei einem 4jährigen Knaben zeigte sich ein kleinfleckiges, blaßrotes Exanthem am Rücken und auf der Innenseite der Oberschenkel, das er nicht klassifizieren konnte; dasselbe ähnelte bei flüchtiger Ansicht einem Scharlachausschlag, erschien aber bei genauem Zusehen eher mehr rötelartig.

Urtikarielle Exantheme sahen ferner PROTASSOW und BOTSCHKOWSKY. In dem zusammenfassenden Referat von KORSKOFF finden wir noch TSCHAIKOWSKY zitiert, der in zwei Fällen einen an Erythema multiforme gemahnenden Ausschlag sah. Ein derartiges Exanthem ist noch zweimal in der Literatur angegeben: THORNTON bei einem 5 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen und LÖHE und ROSENFELD bei einem atypisch verlaufenden Fall von Monocytenangina. CHAPMANN sah einen lichenoiden Ausschlag, BURNET einen flüchtigen, aus feinen roten Punkten bestehenden Rash. DEUSSING beschreibt ein rubeoliformes Exanthem. LONGCOPE erwähnt ein flüchtiges, roseolaartiges Exanthem, das im Zusammenhang

mit den klinischen Erscheinungen den Verdacht auf Typhus aufkommen ließ. BALDRIDGE, ROHNER und HANSMANN haben einige Male einen flüchtigen skarlatiniformen Rash gesehen. DOWNEY und MCKINLEY beschreiben eigenartige bräunlichrot gefärbte toxische Exantheme.

Von neueren Autoren sei NELKEN erwähnt, der bei einem 4jährigen Knaben mit lymphatischer Angina am ganzen Körper linsengroße, unregelmäßig begrenzte morbilliforme Flecken sah, die zum Teil etwas erhaben waren. MÜNDEL und FRANZ erwähnen ein Exanthem, das gleichzeitig mit dem Einsetzen der Krankheit sich auf Brust, Bauch, Rücken und Oberschenkeln zeigte und aus einer diffusen gleichmäßigen Rötung bestand, die nach 2 Tagen abgeblaßt war. Die Autoren betonen, daß der Ausschlag keinem der bekannten Infektionsexantheme glich.

LORENTZ berichtet über einen schweren Fall lymphoidzelliger Angina bei einem 31jährigen Mann, der wegen Diphtherieverdacht ins Krankenhaus geschickt worden war. Es zeigte sich am Stamm und an den Beinen ein mäßig starkes, kleinfleckiges, makulöses Exanthem, das an Lues secundaria denken ließ und 5 Tage lang bestehen blieb.

Hautblutungen gehören absolut nicht zum Bilde des Drüsenfiebers. Ausdrücklich wird auch von den meisten Autoren das Fehlen von Hauthämorrhagien betont. Ausnahmen bilden die Beobachtungen von DOWNEY und MACKINLEY und von KÖNIGSBERGER.

Während der Berner Epidemie wurden mehrere Fälle von urtikariellen oder polymorphen Exanthen gesehen. Besonderes Interesse erfordern jene Fälle, wo der Ausschlag ein rubeolaähnliches Aussehen zeigte. Hier kann die Ähnlichkeit so weit gehen, daß man im Zweifel sein kann, ob echte Röteln oder Drüsenfieber mit rubeoliformem Rash vorliegen. Die Diagnose kann dann oft nur auf Grund der epidemiologischen Verhältnisse gestellt werden.

SPENCER berichtet, daß bei einer Epidemie in Nord-Karolina in fast der Hälfte der Fälle ein Ausschlag von roseolaartigem oder rubeoliformem Charakter zu sehen war. Ein gleiches Exanthem sahen STEINFELD und GOLDMANN.

In der Drüsenfieberepidemie, die 1930 in London begann, waren Exantheme außerordentlich häufig und gaben ihr ein besonderes Gepräge. Bei den ersten Fällen im Beginne der Epidemie war die Eigenartigkeit der Hauteruptionen so auffallend, daß man eine neue Krankheit mit einem "obscur exanthem" vor sich zu haben glaubte (CANTOR, SHULMAN). In den meisten Fällen hatte der Ausschlag so ausgesprochenen Roseolacharakter, daß er in Verbindung mit den anderen klinischen Erscheinungen zur Diagnose Typhus exanthematicus verleitete: "Glandular fever simulating typhus" (REDFORD und ROLLESTON u. a.) Das Exanthem erschien meist am Ende der ersten Woche nach Beginn der Erkrankung, auffallenderweise viel früher als die Drüsenschwellungen.

8. Anginen.

Über die Anginen wurde schon an vielen Stellen dieser Arbeit gesprochen. Da sie im hämatologischen Teil eine eingehende Würdigung erfahren, sollen an dieser Stelle, um Wiederholungen zu vermeiden, nur die klinischen Manifestationen geschildert werden, die Besonderheiten ihres Auftretens und Verlaufes.

PFEIFFER hat die Angina als Symptom der von ihm entdeckten Affektion nicht gekannt, er hat vielmehr ausdrücklich betont, daß Veränderungen an den Tonsillen vollständig fehlen oder nur minimal sind. Während der ganzen vorhämатologischen Ära kannte man nur die rein glanduläre Form des Drüsenfiebers. Freilich mußte es schon in dieser Periode vorkommen, daß nicht nur katarrhalische Rötung, sondern auch Membranbildung in einzelnen Fällen zur Beobachtung kam, die wegen der übrigen Symptome in ihrer Zugehörigkeit zum Drüsenfieber nicht angezweifelt werden konnten. Zunächst sah man dies als ein zufälliges Zusammentreffen an (HÖRSCHELMANN); als sich aber solche Fälle von lacunären oder membranösen Anginen im Laufe einer Epidemie häuften, als das parallele Vorkommen von reinglandulären und anginösen Formen in einer Familie konstatiert wurde (HAINEBACH, KORSAKOFF), als Ansteckungen bekannt wurden, die von einem typischen Drüsenfieber ausgingen und bei einem Teil der Kinder Anginen, bei dem anderen nur Drüsenschwellungen hervorriefen (GALLI, WEST), konnte die Angina nicht mehr als zufälliges Akzidens angesehen werden. Man fand den Ausweg darin, daß man solche anginöse Verlaufsformen als *Zwischenglieder* zwischen Angina und Drüsenfieber definierte. Zur Erklärung stellte man folgende Hypothese auf: Lokalisiert sich der Streptococcus an den Tonsillen, so entsteht eine Angina; dringt er durch dieselben, ohne eine klinisch wahrnehmbare Läsion zu setzen, ein und infiziert er primär die Lymphdrüsen, so erzeugt er das Drüsenfieber. In der ganzen vorhämатologischen Ära wurde kein einziger Fall von diphtheroider Angina beim Drüsenfieber publiziert; begreiflicherweise, denn alle derartigen Fälle wurden als echte Diphtherie angesehen.

Immerhin war schon in dieser Periode festgestellt worden, daß Anginen im Verlaufe des Drüsenfiebers vorkommen und eine Fortsetzung solcher Beobachtungen hätte sicher dazu geführt, die Frage der Beziehungen zwischen beiden Affektionen zu klären. Dazu kam es nicht mehr, denn vorher war das Drüsenfieber durch die Kritiker erledigt worden. Nun kam die hämatologische Ära, die Befunde von schweren Anginen mit leukämoidem Blutbilde, mit lymphatischen Reaktionen. In allen diesen Fällen wurden die Besonderheiten der Rachenerkrankung richtig gesehen und beschrieben: ihre Hartnäckigkeit, die Universalität der Lymphdrüsenschwellungen, der Milztumor, die Relapse usw. Während die hämatologisch eingestellten Ärzte die Blutveränderung in den Vordergrund rückten, erschien anderen Ärzten die Angina in ihrer besonderen Verlaufsform als das Wesentliche. Einem Kinderarzte gebührt das Verdienst, die anginöse Verlaufsform des Drüsenfiebers richtig gesehen und als erster ausgezeichnet in allen ihren Einzelheiten beschrieben zu haben. Leider hat aber DEUSSING diese Anginen mit lymphatischen Reaktionen falsch gedeutet; er dachte gar nicht an die Möglichkeit, daß sie zum Drüsenfieber gehören könnten, da dieser Begriff, ja sogar der Name, damals schon vergessen waren. Er nennt sie *konstitutionell beeinflusste Anginen*. Die Pädiatrie hat diese ausgezeichnete Publikation gar nicht zur Kenntnis genommen. Das vom Internisten SCHULTZ aufgestellte Krankheitsbild der Monocytenangina fand dagegen Anerkennung. Der weitere Verlauf dieser Frage ist an anderer Stelle schon ausführlich dargestellt worden. Aus Gründen historischer Gerechtigkeit muß festgestellt werden, daß KÖNIGSBERGER als erster unter den deutschen Kinderärzten an Beziehungen zwischen lymphatischer

Angina und Drüsenfieber gedacht hat. In seiner Arbeit findet sich folgender Satz: „Das auffallende Mißverhältnis zwischen den manchmal geringen lokalen Halserscheinungen und den beträchtlichen Drüsenschwellungen, der protrahierte Verlauf mit schließlich günstigem Ausgang lassen daran denken, daß ein *Teil der als Drüsenfieber beschriebenen Fälle in die Gruppe der lymphatischen Anginen gehört*“. Wie nahe war KÖNIGSBERGER der Lösung des Problems. Er hätte nur, wie GLANZMANN richtig bemerkt, den Satz umkehren müssen, der dann gelautet hätte: „daß ein Teil der als lymphatische Angina beschriebenen Fälle zum Drüsenfieber gehört“.

Die amerikanischen Ärzte hatten schon seit mehr als zehn Jahren die Überzeugung gewonnen, daß zum glandular fever sowohl die Fälle mit als die ohne Angina gehören; in Europa waren CHEVALIER, SCHWARZ, LEHDORFF auf Grund einzelner Beobachtungen zur gleichen Ansicht gekommen, bis schließlich GLANZMANN durch die Erfahrungen einer Epidemie dies mit Sicherheit erweisen konnte. —

Das klinische Bild des anginösen Typs ist so eigenartig, daß es mit Recht als besondere Verlaufsform beschrieben worden ist. Ehe die Besonderheiten des Verlaufes geschildert werden, sollen die lokalen Rachenveränderungen eine kurze Besprechung finden.

Nach dem Grade kann man unterscheiden:

1. katarrhalische Angina,
2. follikuläre und lacunäre Angina,
3. pseudomembranöse, diphtheroide Angina,
4. ulceröse Angina.

Eine *katarrhalische Angina* kommt im Verlaufe des Drüsenfiebers sicherlich vor. Ihre Abgrenzung von den die Primäraffektion begleitenden Rachenreaktionen ist schwierig, praktisch oft nicht möglich.

Wenn in den ersten Krankheitstagen Tonsillen, Uvula, Rachenwand, Gaumen gerötet, geschwollen und mit Schleim bedeckt sind, so kann dieser Zustand als Ausdruck des durch die Haftung des Virus erzeugten Primäraffektes angesehen werden. Nur wenn eine solche katarrhalische Tonsillitis weiter bestehen bleibt, noch mehr, wenn sie erst einige Tage nach Beginn der Krankheit, oder sogar von neuerlichen Temperaturerhöhungen begleitet, aufscheint, kann man annehmen, daß sie als zweite Krankheit zum Drüsenfieber hinzugekommen ist.

Daß solche Fälle keine besondere Beachtung gefunden haben, ist begreiflich. Begleitet doch eine Rötung des Rachens und leichte Schwellung der Tonsillen alle möglichen Infektionskrankheiten, besonders im Kindesalter. Man hat diese katarrhalischen Anginen als *Formes frustes* der lymphatischen Anginen angesehen (HALIR). Über den Verlauf ist wenig zu sagen; der Tonsillarkatarrh macht mehr oder weniger lokale Beschwerden, Schluckweh, Spannungsgefühl. Die Temperatursteigerung ist gewöhnlich nicht besonders hoch und kurzdauernd. Doch ist auch septisches Fieber und wochenlanges Kranksein beobachtet worden. Es besteht kein Parallelismus zwischen dem Grade der Rachenaffektion und der Größe der Drüsenschwellungen, der Schwere des Verlaufes und der Intensität der Blutveränderungen. Gerade bei diesen leichten katarrhalischen Anginen ist die Mächtigkeit der cervicalen Drüsenschwellungen imponierend und die Blutveränderungen oft besonders ausgesprochen.

Lacunäre und folliculäre Anginen sind ziemlich häufig, bieten in ihrer klinischen Erscheinungsform nichts besonders. Einzelne oder zahlreiche kleine Pünktchen oder Fleckchen auf diffus geröteten und geschwollenen Tonsillen, oder weiße, graue oder gelbliche unregelmäßige aus den Lacunen hervordringende Beläge mit den dazugehörigen Beschwerden. Bei tonsillektomierten Individuen hat man solche Exsudationen auf der Höhe der Follikeln der hinteren Rachenwand oder der Seitenstränge oder auf den Resten des tonsillaren Lymphgewebes gesehen. Diese lacunären Anginen können an jedem beliebigen Zeitpunkt im Verlaufe der Drüsenfieberkrankheit erscheinen, sogleich im Initialstadium mit dem ersten Fieberanstieg, also noch vor den Lymphdrüsen. Häufiger findet man sie auf der Höhe der Krankheit oder bald nach dem Erscheinen der Drüsenanschwellung am Halse. Gar nicht selten erscheinen solche Anginen in einem späten Stadium; nach 2—3 Wochen, nach einem fieberfreien Intervall, manchmal zugleich mit einem fieberhaften Relaps.

Lacunäre Anginen von größerer Intensität mit schwerem Allgemeinzustand, starker Schwellung der Tonsillen, mit Ödem der Uvula, Blutpünktchen am Gaumen, aber sonst mit allen typischen Symptomen des Drüsenfiebers, universeller Adenopathie, Milztumor, Blutalteration sind in der Literatur zahlreich zu finden. In einigen dieser Fälle blieben die lacunären Beläge nicht isoliert, sondern flossen zusammen und bildeten dann größere weiße oder gelbliche, meist als schmierig beschriebene Beläge.

Von diesen schweren lacunären Anginen mit ausgebreiteten konfluierenden Belägen gibt es fließende Übergänge zur häufigsten und wichtigsten Form, zur *pseudomembranösen Angina*. Es ist auffallend, wie verschiedenartig die lokalen Veränderungen und die Begleitsymptome geschildert werden. Das hat wohl darin seine Ursache, daß die einzelnen Autoren ganz verschiedene Stadien der Anginen sahen, daß nur einzelne Gelegenheit hatten, den Beginn zu beobachten und sehr wenige das Stadium vor dem Erscheinen der Beläge.

Auf der Höhe der Erkrankung ist die Veränderung an den Tonsillen ausgesprochen *diphtheroid*. Die Ähnlichkeit dieser Anginen mit Diphtherie ist so weitgehend, daß sie sogar bei fachmännischer Betrachtung ohne weiters mit ihr verwechselt werden können, und sicher oft verwechselt wurden. Nur sehr gute Kenner, die viele derartige Fälle gesehen haben, wagten es, auf Grund gewisser Besonderheiten und vor allem gestützt auf das Blutbild die Diagnose Diphtherie abzulehnen und von einer Seruminjektion abzusehen.

Die Tonsillen sind intensiv gerötet und geschwollen, ragen oft bis zum Zäpfchen über die Mittellinie vor. Verläuft der Prozeß beiderseitig, so erscheint die ödematöse Uvula zwischen den mächtigen Mandeltumoren eingeklemmt. Es können einzelne lacunäre Flecken sein, die da und dort, oft am oberen Pol zu einer größeren Membran konfluieren oder es ziehen Belägestreifen bandförmig über die Tonsille. In wenigen Stunden konfluieren diese Auflagerungen und bilden schließlich große Pseudomembranen, die die Oberfläche der Mandeln überziehen, an ihrer Grenze oft nicht Halt machen, sich über die Gaumenbogen auf den weichen Gaumen und die Uvula erstrecken, an den Seitensträngen und an der hinteren Rachenwand in einzelnen Fleckchen sichtbar werden. Pseudomembranen im Epipharynx und in der Nase wurden noch niemals gesehen; auch ein Übergreifen auf die Larynx findet nicht statt. Niemals hat eine diphtheroide Drüsenfieberangina Krupperscheinungen zur Folge gehabt.

Die Farbe der Beläge wechselt; es gibt rein weiße, graue, gelbliche, grau-grünliche Pseudomembranen. Sie werden bald als feucht und weich, schmierig, oder krümelig trocken, bald als besonders derb beschrieben. GLANZMANN möchte eine auffallend glatte, fast spiegelnde Oberfläche der Beläge als für Drüsenfieberangina charakteristisch ansehen. Sie können dünne Überzüge, eine schleierartige Fibrinauflagerung, bilden, oder dicke pelzige Auflagerungen, können scharf begrenzt oder an den Rändern aufgewulstet sein. Manchmal bilden sie lockere Auflagerungen und sind dann leicht abwischbar, manchmal sitzen sie so fest auf, daß sie nur gewaltsam entfernt werden können und ein oberflächlicher Substanzverlust in der Schleimhaut zurückbleibt. Sie können geruchlos sein, oder einen süßlich faden Geruch aufweisen oder durch den eigenartigen Föetor an die malignen Formen der Diphtherie gemahnen. Alle diese Unterschiede in Farbe, Ausbreitung, Konsistenz und Geruch sind wohl sicherlich durch die Verschiedenartigkeit der Bakterien bedingt. Auf die Bakteriologie der Membranen einzugehen erscheint nicht nötig; das Wechselnde und Inkonstante der Befunde beweist nur, daß keinem der Mikroorganismen eine ätiologische Bedeutung zukommt. Diphtheriebacillen sind weder im Abstrich noch durch Kultur nachzuweisen. Die Dauer des Haftens der Beläge ist nicht konstant. Am erstaunlichsten sind jene Fälle, wo sie ebenso rasch wie sie entstanden waren wegschmelzen und in 24 Stunden verschwunden sind; dann gibt es Anginen wo die Auflagerungen sich besonders resistent erweisen und tagelang haften.

Recht häufig sind die anginös erkrankten Tonsillen von einem peritonsillären Ödem umgeben, aber nur ausnahmsweise entsteht ein Tonsillarabsceß.

Einige Krankengeschichten seien kurz zitiert, um die *Verschiedenartigkeit des Zeitpunktes des Einsetzens* zu illustrieren.

Ein 8 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe war schon seit etwa 14 Tagen auffallend verdrießlich und appetitlos. Am 2. Juni klagte er über Schmerzen rechts außen am Halse. Schwellung der rechten Kieferwinkeldrüse. 39° Fieber. Erst am 7. Juni erneut höheres Fieber, stärkere Schluckbeschwerden. Jetzt fand man universelle Drüenschwellungen und eine vergrößerte Milz.

An den Tonsillen rein weiße, glatte, zum Teil konfluierende lacunäre Beläge. Die Spitze der Uvula ist ödematös, auf der rechten Seite derselben findet sich der ganzen Länge nach ein rein weißer Belag, der sich nur unter Substanzverlust und Blutung ablösen läßt.

Da GLANZMANN die Diagnose diphtheroide Angina bei Drüsenfieber stellte, sah er von einer Seruminjektion ab und war erstaunt, am folgenden Tage zu sehen, daß sich auf bloßes Gurgeln mit Wasserstoffsperoxyd die Beläge fast vollständig abgestoßen hatten.

Die diphtheroide Angina kann auch *sehr spät* auftreten, wie zahlreiche Beobachtungen beweisen.

Entgegen der vielfach geäußerten Meinung, die pseudomembranöse Angina komme fast nur bei Erwachsenen vor, sei die Beobachtung GLANZMANN hervorgehoben, der bei der Berner Drüsenfieberepidemie zwölfmal diphtheroide Anginen bei Kindern, also in 10% der Fälle sah. Diese Angina charakterisiert also nicht so überwiegend die sporadischen Fälle bei Erwachsenen, wie behauptet wird, sondern kommt auch bei Epidemien und im Kindesalter häufig vor.

Daß in einer Epidemie von Drüsenfieber in bunter Mischung Fälle mit und ohne Angina auftreten, beweist, daß die Allgemeinerkrankung des lymphatischen Systems das Wesen der Krankheit ausmacht und nicht die lokale Rachenaffektion, die immer nur als etwas Akzidentelles, Sekundäres anzusehen ist.

Die anginöse Verlaufsform kann auch unter dem Bilde der *Angina Plaut-Vincenti* in Erscheinung treten. Es ist ganz unmöglich, aus den Angaben in der Literatur zu ersehen, ob dieser Typus häufig ist oder nicht. Die rein *ulceröse* Form der Angina Plaut-Vincenti ist sicher sehr selten. Die *pseudomembranöse* Form ist häufig und gleicht in ihrem Auftreten, im Verlauf und auch im Lokalbefund völlig der vorher beschriebenen diphtheroiden Variante. Der ganze Unterschied besteht vielleicht in einem mehr fauligem, foetidem Geruch aus dem Munde und dem Umstande, daß die bakteriologische Untersuchung neben dem Bakteriengemenge die fusospirilläre Assoziation in größerer Reichlichkeit, manchmal fast in Reinkultur nachweist.

Die Beläge werden häufig als mehr schmierig, zunderartig geschildert, die zuerst streifig oder lacunär auf den mächtig geschwellenen und entzündeten Tonsillen erscheinen, dann flächenhaft die ganze Oberfläche überziehen, sogar gelegentlich die Grenzen überschreitend bis an die Uvula gelangen; am geröteten und ödematösen weichen Gaumen öfters vereinzelte Hämorrhagien. Trotz der Weichheit der Auflagerungen haften sie sehr fest an der Unterlage, sind nicht abstreifbar und hinterlassen beim Abheben einen leicht blutenden Substanzverlust. Nach Reinigung und Abstoßung der Beläge bleibt gelegentlich ein kraterförmiger Defekt zurück. Die Farbe der Beläge wird meist als schmutziggrau, grünlich, gelblichweiß, oder mißfarbig geschildert. Die subjektiven Beschwerden scheinen bei dieser Form besonders stark zu sein. Dysphagie, Schluckweh und Halsschmerzen sind sehr ausgesprochen, das Fieber meist hoch, die Allgemeinbeschwerden, Kopfschmerz, Mattigkeit, Gliederschmerzen, Prostration beträchtlich. Die lokalen Veränderungen und die Allgemeinerscheinungen sind also bei dieser Form dieselben wie bei der pseudodiphtheritischen, aber stärker ausgeprägt. Der Unterschied liegt nur in dem Nachweis von reichlichen Spirillen und fusiformen Stäbchen. In geringerer oder größerer Menge findet man aber solche auch bei lacunären und diphtheroiden Formen. Noch mehr als bei den anderen Anginavarianten hat man bei dieser fusospirillären Form den Eindruck des Sekundären und Akzidentellen. *Niemals* beginnt die Krankheit mit der Angina Plaut-Vincenti, immer erscheint diese erst nach Tagen, immer nach der fieberhaften Allgemeinerkrankung mit katarrhalischem Primäraffekt im Rachen und immer erst nach der Entwicklung der allgemeinen Drüenschwellungen und des Milztumors. Hierfür als Beleg einige Beispiele.

CHEVALLIER und BIZE. Ein 26jähriger Mann verspürt Rachenbeschwerden, leichtes Frösteln, heftige Kopfschmerzen. Am folgenden Tag Drüsen am Kieferwinkel, der Rachen ist diffus gerötet. Die Phase der erythematösen Angina dauert 8 Tage, dann erst entwickelt sich unter Fieberanstieg und wesentlicher Verschlechterung des Allgemeinbefindens eine pseudomembranöse Angina mit foetid riechenden bräunlichen Belägen, die im Abstrich fusiforme Stäbchen und Spirillen zeigen.

Sehr wertvoll sind die Fälle ZIKOWSKYs, der die Anginen mit lymphatischer Reaktion als *Fusospirillosen* ansieht, die Rachenaffektion als das Primäre und Wesentliche. Selbst aus seinen eigenen Krankheitsgeschichten kann man das späte Einsetzen der Angina Plaut-Vincenti ersehen.

Fall 5. 24jährige Frau. 11. Februar 1929. Müdigkeit, Kreuzschmerzen, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden. Temperatur bis 38°. 18. Februar Besserung. 20. Februar wieder Verschlechterung. 23. Februar mehr streifenförmige, membranöse, schmutziggroße Beläge an beiden Tonsillen, schwer abstreifbar. Rachen gerötet,

Drüsen am Unterkieferwinkel beiderseits. Kleine druckempfindliche Lymphogland. cerv. superfic. axillares, inguinales, kleine Cubitaldrüsen. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Rachenaustrich: Spirillen und fusiforme Stäbchen fast in Reinkultur. Lymphocytose stieg bis auf 90%.

Hier ist das zeitliche Aufeinanderfolgen deutlich. Am 11. Februar akutes Erkranken an der typischen pharyngealen Form des Drüsenfiebers; dann etablieren sich auf den kranken Tonsillen die fusiformen Bakterien und Spirillen und provozieren nun als zweite Krankheit die Angina ulceromembranosa, die am 23. Februar, nach 12 Tagen manifest wird.

Sehr instruktiv ist der sehr gut beobachtete Fall von VOGL.

Hier entwickelte sich bei einem 21jährigen Mann die Drüsenaffektion zunächst schleichend, dann trat hohes intermittierendes Fieber bis 40° auf mit Mattigkeit und Kopfschmerzen. Bei der Untersuchung am 6. Krankheitstage generalisierte indolente Lymphdrüsenanschwellungen, Milztumor, 21 000 Leukocyten mit 75% zum Teil plasmazelligen Lymphocyten. *Tonsillenbefund normal*. Erst am 11. Krankheitstage unter neuerlichem Temperaturanstieg eine anfangs lacunäre, zwei Tage später konfluierende pseudomembranöse Angina, die im Abstrich fast ausschließlich Spirillen und fusiforme Bacillen aufwies.

In diesem Falle ist durch die fortlaufende ärztliche Beobachtung mit Sicherheit erwiesen, daß alle Symptome, universelle Drüsenanschwellungen, Milztumor und die Blutmononucleose schon in voller Ausprägung vorhanden waren, ehe die fusospirilläre Angina einsetzte, daß also die Adenopathie nicht durch „wild gewordene Spirillen“ bedingt sein kann, wie ZIKOWSKY meint. An anderer Stelle dieser Arbeit soll gezeigt werden, daß ZIKOWSKY nur durch die Eigenart seines Beobachtungsmateriales irreführt wurde, da diese Fälle immer erst dann auf die Infektionsabteilung kommen, wenn die pseudomembranöse Angina den Verdacht auf Diphtherie erweckt.

Wenn wir die Fülle der Rachenaffektionen überblicken, so kommen wir zur Überzeugung, daß zum Drüsenfieber nur die im Initialstadium auftretende Rötung des Rachens gehört. Alles andere, die lacunären wie die diphtheroiden Anginen sind durch Sekundärinfektionen bedingt.

III. Ätiologie.

1. **Erreger.** Der Erreger des Drüsenfiebers ist noch nicht entdeckt; es wurden wohl wiederholt Bakterien verschiedener Art als Ursache des Drüsenfiebers, der Monocytenangina oder der infektiösen Mononucleose beschrieben, aber für keinen dieser Mikroorganismen konnte der Beweis der ätiologischen Bedeutung erbracht werden. Das Drüsenfieber gleicht hierin den Masern und Röteln und noch andern Infektionskrankheiten des Kindesalters, wo gleichfalls der Erreger noch nicht gefunden ist. Es erregte daher Aufsehen, als vor vier Jahren AAGE NYFELDT in einer kurzen Mitteilung berichtete, daß es ihm in einem typischen Falle von infektiöser Mononucleose gelungen sei, aus dem Blute den Erreger zu züchten. Er nannte ihn *Bacterium monocytogenes hominis* und schildert ihn als kurzes, wenig bewegliches Stäbchen. Für die Spezifität wird der Umstand herangezogen, daß das Bacterium durch das Serum von Drüsenfieberkranken ungefähr vom 5. Tag nach der Entfieberung agglutiniert wird, und zwar bis zu einer Verdünnung von 1:250. Würde sich dieser Befund bestätigen, so wäre ein großer Schritt zur Aufklärung der Ätiologie des Drüsenfiebers gemacht. Es

erschien aber seither weder eine ausführliche Mitteilung des Autors, noch eine Bestätigung von anderer Stelle.

Die durch das *Bacterium monocytogenes cuniculi* hervorgerufene Infektionskrankheit junger Kaninchen unterscheidet sich durch Verlauf und Blutbefund so weitgehend von der infektiösen Mononucleose des Menschen, daß wir mit Sicherheit sagen können, daß hier etwas prinzipiell Andersartiges vorliegt (MURRAY, WEBB, SWANN und eigene Untersuchungen mit Dr. KOVACS im Wiener Serotherapeutischen Institut).

Sehr interessant und aussichtsvoll scheinen die Untersuchungen von BLAND. BLAND ist es gelungen, durch Inoculation von Zitratblut von einem Patienten mit Monocytenangina bei Kaninchen ein eigenartiges Krankheitsbild zu erzeugen, das dann durch Blutübertragung auf weitere Tiere passiert werden konnte und stets die gleiche Krankheit hervorrief.

Die Kaninchenkrankheit ist aber doch etwas anderes als die Drüsenaffektion beim Menschen. Unter hohem Fieber, Anämie und rapider Kachexie sterben die Tiere nach 8—10 Tagen. Ein Erreger konnte weder im Blute noch in den Organen gefunden werden, obwohl die Krankheit durch Blutinjektionen auf Kaninchen übertragbar ist. Auf der Höhe der Krankheit zeigt sich im Blute eine recht beträchtliche Lymphomonocytose mit monocytoiden, plasmazelligen, jugendlichen, atypischen Zellen, ein Bild, aus dem auf einen eigenartigen Reizzustand des lymphatischen Systems geschlossen werden kann.

BLAND hatte die große Liebeshwürdigkeit uns infiziertes Kaninchenblut zu überlassen. In Versuchen mit KOVACS konnte ich alle seine Befunde vollständig bestätigen. Auch uns gelang es nicht einen Erreger zu finden, und alle Versuche, die Krankheit auf andere Laboratoriumstiere (Meerschweinchen, Mäuse) zu übertragen, schlugen bisher fehl.

BLAND berichtet neuerlich, daß es ihm gelungen sei, bei Affen durch Injektion von Blut infizierter Kaninchen ein Krankheitsbild zu erzeugen, das durch Drüenschwellungen, Ausgang in Heilung und Lymphomonocytose sehr weitgehend dem menschlichen Drüsenfieber gleicht. Da die experimentell erzeugte Erkrankung bei Kaninchen wahrscheinlich durch ein *Toxoplasma* hervorgerufen ist und weitgehend der durch das *Toxoplasma cuniculi* hervorgerufenen Spontanerkrankung gleicht, nimmt er an, daß die Affenkrankheit durch einen ähnlichen Erreger verursacht sei und kommt zu dem Schlusse, daß *das menschliche Drüsenfieber durch ein Protozoon bedingt sein könne*. Hier müssen Nachuntersuchungen einsetzen und vor allem Übertragungsversuche vom kranken Menschen direkt auf Affen gemacht werden.

Die Idee, das Drüsenfieber könnte eine *Spirochaetose* sein, gab Anlaß zu Untersuchungen des Blutes und der Lymphdrüsen auf Spirillen.

In der Literatur gibt es eine einzige Publikation mit positivem Spirochätenbefund. GARHAM, SMITH und HUNT berichten, daß sie im Blute von Patienten mit infektiöser Mononucleose *Spirochäten im Dunkelfeld* gesehen hätten. Es gelang ihnen außerdem durch Blutübertragungen die Krankheit bei Meerschweinchen zu erzeugen. Auf Grund der Ergebnisse ihrer Versuche erklären sie *die infektiöse Mononucleose für eine Vibrionenerkrankung*. Leider liegt bisher nur ein ganz kurzer Bericht vor, der keinerlei Versuchsprotokolle, Blutbefunde, Krankheitsgeschichten usw. enthält. Daraus kann man nichts entnehmen und es muß die ausführliche Publikation abgewartet werden, ehe man zu diesen Befunden Stellung nehmen kann.

BALDRIDGE und seine Mitarbeiter haben im Blute und Drüsensaft vergeblich nach Spirillen gefahndet.

ZIKOWSKY hält die als Drüsenfieber, Monocytenangina usw. beschriebenen Erkrankungen für *Fusospirillosen*. Er ist zu dieser Ansicht auf Grund der Ähnlichkeit klinischer und hämatologischer Befunde gekommen; die Untersuchungen des Blutes auf Mikroorganismen waren negativ und die Blutkulturen blieben steril.

Neuerlich stellen FRIEDEMANN und ELKELES die Hypothese auf, daß die Allgemeinreaktion des lymphatischen Systems bei der Angina mit Monocytose vielleicht durch eine Allgemeininfektion mit Spirillen und fusiformen Bacillen zustande komme. Über bakteriologische Untersuchungen des Blutes wird aber nichts berichtet.

Bei der Erfolglosigkeit von Infektionsversuchen bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren erhoffte CHEVALLIER bei Hühnern, wo lymphatisch-leukämische Erkrankungen vorkommen, Erfolg und injizierte Blut und Drüsenbrei von Drüsenfieberkranken gleichfalls ohne das geringste Resultat.

Von der Erwägung ausgehend, daß der Erreger vielleicht durch den Harn ausgeschieden werde, wofür das gelegentliche Auftreten einer hämorrhagischen Nephritis sprechen würde, ließ GLANZMANN filtrierten Harn von Kindern mit Drüsenfiebernephritis Meerschweinchen einspritzen. Die Tiere blieben gesund, zeigten keinerlei Blutveränderungen oder Drüsenschwellungen.

Am aussichtsreichsten schien die Suche nach dem Erreger in den erkrankten Lymphdrüsen. Alle Untersuchungen blieben bisher erfolglos. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnten keine Bakterien gefunden werden und die Kulturversuche blieben meist steril. In den wenigen Ausnahmefällen, wo Keime gefunden wurden, handelte es sich entweder um zufällige Verunreinigungen oder um Bakterien, denen eine ätiologische Beziehung zum Drüsenfieber nicht zugesprochen werden kann.

BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN fanden einige Male diphtheroide Stäbchen, die sich im Tierversuch als apathogen erwiesen. Über gleiche Erfahrungen berichtet auch CADY. Morphologisch gleichartige avirulente pseudodiphtherieartige Stäbchen wurden ferner mehrmals aus Rachenabstrichen gewonnen, die von anginösen Drüsenfieberfällen stammten. BALDRIDGE und seine Mitarbeiter legen diesen Pseudodiphtheriebacillen keine Bedeutung für die Ätiologie des Drüsenfiebers bei und betonen, daß man solche Keime sehr häufig als Saprophyten im Rachen finden könne. Einmal wurden sogar tierpathogene diphtheroide Kurzstäbchen gefunden (COON und THEWLIS).

Die Angaben TSCHAIKOWSKYS, daß er aus einer Drüse Influenzabacillen gezüchtet habe, ist anzuzweifeln; denn diese Keime wuchsen auf gewöhnlichem Agar. In vereiterten Drüsen wurden selbstverständlich immer Eitererreger, meist Streptokokken, Diplostreptokokken oder Staphylokokken gefunden oder auch ein Gemenge dieser Keime.

Die bakteriellen Untersuchungen des Blutes von Drüsenfieberkranken waren meist ergebnislos. In der *überwiegenden Mehrzahl blieben Blutkulturen steril*.

Im *Harne* fanden KORSAKOFF und SCHEER Streptokokken, die vom erstgenannten Autor im Tierversuch geprüft, sich als nicht virulent erwiesen.

LONCOPE untersuchte in einem mit meningalen Symptomen verlaufenden Falle die *Cerebrospinalflüssigkeit*, die sich als steril erwies. Aus dem *Duodenal-safte* eines Patienten mit Ikterus und lymphatischer Blutreaktion züchtete SCHMIDTHEINY einen hämolysierenden Streptococcus.

Unübersehbar sind die Mitteilungen über bakteriologische Befunde aus dem *Rachenschleim*, *Nasensekret* und *Anginabelägen*. Von einem irgendwie konstanten oder auch nur häufigen Befund kann keine Rede sein. Die Abstriche zeigen meist das Gemisch der Mundhöhlen- und Rachenflora; Kokken in Haufen, in Ketten oder Dipploform, Influenza oder diphtheroide Stäbchen, ferner *Bacterium fusiform* mit der *Spirochaeta refrigens* usw. Es ist richtig, daß *Streptokokken* am häufigsten gefunden wurden, manchmal einfache, manchmal hämolysierende oder solche vom *Viridanstypus*.

Bei den pseudomembranösen Fällen, die fast alle als diphtherieverdächtig in Spitäler kamen, wurden stets die Beläge bakteriologisch untersucht. Immer waren die Kulturen in bezug auf Diphtheriebacillen negativ. Nur in einigen wenigen Ausnahmefällen konnte man Diphtheriebacillen züchten. So HRABOWSKI bei einer Monocytenangina; auch in einer eigenen Beobachtung konnten Diphtheriebacillen färberisch und durch Kultur nachgewiesen werden. GLANZMANN fand in einigen Drüsenfieberfällen mit membranöser Angina diphtheroide Stäbchen, die sich morphologisch und kulturell zum Teil wie echte Diphtheriebacillen verhielten, im Meerschweinchenversuch aber avirulent waren. Nur ein einziges Mal wurden für das Meerschweinchen pathogene Diphtheriebacillen in Reinkultur erhalten, was, wie GLANZMANN sagt, bei der vielfach nosoparasitären Natur der Diphtherie nicht verwundern kann; daß sich auf einer durch das Drüsenfiebertivirus veränderten Tonsille saprophytisch in der Mundrachenhöhle lebende Diphtheriebacillen ansiedeln und eine diphtheroide Erkrankung hervorrufen können, erscheint möglich.

Ein besonders häufiger Bacillenbefund ist die *Fusospirillose*, die Kombination von *Bacterium fusiforme* mit der *Spirochaeta refringens*, manchmal überwiegend, geradezu in Reinkultur, gewöhnlich aber mit Mundhöhlenkokken vermengt. Daß man auch bei ganz gesunden Individuen die fusospirilläre Assoziation im Munde nachweisen kann, haben BALDRIDGE u. v. a. gezeigt; daß es sich bei den ulcerösen und pseudomembranösen Anginen um sekundäre Ansiedlung der Spirochäte und des *Bacillus fusiformis* auf einem durch Krankheit geschädigten Tonsillengewebe handelt, wird fast von allen Autoren angenommen.

Welche Bedeutung kommt allen diesen Bacillenbefunden zu? Schon die Verschiedenartigkeit der Untersuchungsergebnisse spricht gegen die ätiologische Bedeutung eines der gefundenen Mikroorganismen. Für alle Autoren aus früherer Zeit, die die klinische Selbständigkeit des Drüsenfiebers leugneten, war der Nachweis derselben Bacillen, die man bei jeder entzündlichen Affektion im Nasenrachenraum finden kann, ein Beweis, daß das Drüsenfieber nichts anderes ist, als eine postanginöse Lymphadenitis colli mit gewissen klinischen Eigenheiten. Zur Erklärung dieser Besonderheiten, vor allem der Universalität der Drüsenschwellungen, halfen sich die Vertreter dieser Ansicht durch die Annahme, daß hier eine *besondere Art von Streptokokken* im Spiele sei (SCHEER), oder durch die Hypothese einer *Virulenzsteigerung der Keime*. Das letztere erscheint ganz unhaltbar. Der Streptococcus ist doch ein Keim mit ausgesprochen pyogener Tendenz und bei einer Erhöhung seiner

Virulenz ist eine gesteigerte Neigung zu Absceßbildung und Drüsenvereiterung zu erwarten. Die Vermutung, die SCHEER ausgesprochen hat, daß eine besondere Art des Streptococcus der Erreger des Drüsenfiebers wäre, daß dieses als eine dem Scharlach verwandte Krankheit anzusehen wäre, woran auch GAUTIER denkt, ist weder durch klinische noch bakteriologische Befunde zu stützen. Wir, die das Drüsenfieber als eigenartige Infektionskrankheit mit besonderem, noch nicht entdeckten Erreger auffassen, können aus der Inkonstanz der Bakterienbefunde nur den Schluß ziehen, daß kein einziger der beschriebenen Mikroorganismen in Betracht kommt. Das gilt ebenso für die Streptokokken wie für die Fusospirillose, die Pseudodiphtheriebacillen und die andern im Rachen gefundenen Keime.

2. Inkubation. Bei einer Infektionskrankheit, bei der man weder den Erreger kennt, noch die Eintrittspforte oder Art der Übertragung, wo die Frage der Kontagiosität noch sehr kontrovers ist, ist man bei der Bestimmung der Inkubationszeit rein auf klinische Beobachtungen angewiesen. Diese lassen aber beim Drüsenfieber im Stich, da sich der Beginn oft nicht scharf markiert, die Infektionsquelle meist nicht zu ermitteln und vor allem der Zeitpunkt der Ansteckung nicht festzustellen ist. Am ehesten lassen sich Daten bei Epidemien in Familien und geschlossenen Anstalten gewinnen. Hier differieren die Angaben beträchtlich.

Bei SCHITTENHELM, der die einzige Beobachtung einer Spitalsinfektion von einer Monocytenangina beschrieb, betrug die Inkubationszeit genau 7 Tage. In der SCHEERSchen Anstalt erfolgten die Erkrankungen in einem Intervall von 4 Tagen, im Kinderheim von DAVIS 10—14 Tage (meist 11). HÖRSCHELMANN, der den Verlauf in Familien genau verfolgte, gibt 8—10 Tage als Intervall an, TIDY und MORLEY fanden am häufigsten eine Inkubation von 7—8 Tagen, doch auch einerseits Fälle, die schon am 5. Tag nach der Infektion, und andererseits solche, die erst nach dem 10. Tag erkrankten. Bei einer selbstbeobachteten Epidemie geben TIDY und DANIEL 10—12 Tage, bei der Londoner Epidemie TIDY 5—12 Tage an; andere Autoren 5—10—15 Tage, meist eine Woche. Aus den von GLANZMANN mitgeteilten Krankengeschichten von familiären Erkrankungen läßt sich eine Inkubationsdauer von 5—8 Tagen berechnen. In BALDRIDGES College-Epidemie betrug sie 5—9 Tage; PARK WEST gibt 7 Tage, HESSE 5 Tage, BYERS 5—7 Tage, METTENBACH 7—8 Tage an.

Die genaue Inkubationszeit ist also noch nicht festgestellt. BALDRIDGE sagt, sie liegt zwischen der von Scharlach, Diphtherie, Influenza einerseits und Masern, Mumps, Varicellen andererseits. Es hat den Anschein, als ob in Familien und Anstalten, wo dauernd ein enger Kontakt besteht, die Zeit zwischen Infektion und den ersten Symptomen kürzer sei, als bei den einzelnen Fällen im Rahmen einer Epidemie. GLANZMANN meint, daß die Ansteckung nicht immer gleich beim ersten Zusammensein zu haften scheine, sondern erst nach längerer Zeit wiederholten Kontaktes. Daraus könnte man die erheblichen Schwankungen der Inkubationszeit von 5 Tagen bis zu 2—3 Wochen erklären.

3. Eintrittspforte. Bezüglich der *Eintrittspforte* sind wir gleichfalls nur auf Vermutungen angewiesen. Klinische Erfahrungen sprechen für das Eindringen des Virus durch das lymphatische Gewebe des Nasenrachenraumes.

Auch ein *gastrointestinaler* Infektionsweg scheint denkbar. Das Eindringen des Erregers durch die Darmschleimhaut und ein primäres Erkranken der mesenterialen Lymphdrüsen erscheint für jene Formen, wo abdominale oder gastrointestinale Erscheinungen vorherrschen, plausibel. Das so auffallend häufige erste Befallensein der Drüsen der linken Halsseite, speziell der Supraclavicular-knoten wird von KOPLIK darauf zurückgeführt, daß das Virus vom intestinalen Primäraffekte in den Ductus thoracicus gelangt und von diesem zuerst den linksseitigen Halslymphdrüsen zugeführt wird.

Diese Bemerkung KOPLIKs wird von einigen Autoren zitiert, ohne daß der Versuch gemacht wird den Mechanismus eines solchen Geschehens zu erklären. Es geht doch der Strom von den Lymphdrüsen in den Ductus und nicht umgekehrt; und von diesem führen keine direkten Bahnen zu den linksseitigen Cervicaldrüsen.

Bei den seltenen inguinalen Varianten des Drüsenfiebers könnte die *Genitalschleimhaut* den Ort des Viruseintrittes bilden und bei den axillaren Formen könnte an ein Eindringen des Erregers durch die *Haut* gedacht werden.

Auch bezüglich des *Übertragungsmodus* sind wir auf Hypothesen angewiesen. Wir wissen nicht, ob das Drüsenfiebertivirus in der Außenwelt vorkommt, ob es an Gegenständen, Nahrungsmitteln haftet oder an Lebewesen (Mensch, Tier) gebunden ist. In Analogie mit anderen epidemischen Infektionen im Kindesalter durch unbekannte Erreger, können wir die *Tröpfcheninfektion* als den wahrscheinlich häufigsten Infektionsmodus annehmen. Eine Übertragung durch Gebrauchsgegenstände ist nicht erwiesen. Ebenso ist nichts bekannt, ob es Bacillenträger gibt, ob eine Übertragung durch gesund bleibende Personen möglich ist. Eine Zeitlang stand die Frage, ob es eine Übertragung des Drüsenfiebers durch *Nahrungsmittel* gäbe, in lebhafter Diskussion.

Schließlich ist noch die Übertragung durch *Ektozoen* zu erwähnen. Da die von HABERFELD beschriebene Krankheit der Farmer in Brasilien durch Zeckenbisse hervorgerufen ist und durch die Polyadenie und den Blutbefund weitgehende Ähnlichkeit mit dem Drüsenfieber aufweist, war auch bei letzterem an diese Möglichkeit zu denken. Die HABERFELDSche Beobachtung blieb ganz isoliert. Unter allen europäischen und nordamerikanischen Fällen von Drüsenfieber war kein einziger Patient, der von Zecken gebissen worden wäre und es kommt nach allen Erfahrungen kein Ektoparasit als Überträger des Drüsenfiebers in Betracht.

Zu den vielen ungeklärten Problemen beim Drüsenfieber gehört der *Wechsel der Kontagiosität*. In epidemiefreien Zeiten scheinen die sporadischen Fälle im großen ganzen gar nicht ansteckend zu sein. Auch von den diphtheroiden Formen, die in Infektionsabteilungen aufgenommen werden, geht keine Übertragung aus. Wir wissen nicht, ob nicht vielleicht die Empfänglichkeit für Drüsenfieber überhaupt sehr gering ist, so daß so selten eine Haftung und Erkrankung erfolgt, und ob nicht erst gewisse noch unbekannte Faktoren hinzutreten müssen, um ein Haften der Infektion zu ermöglichen. Vielleicht kommt es zur epidemischen Ausbreitung erst dann, wenn durch mehrmalige Passage die Virulenz der Erreger gesteigert ist; vielleicht spielen vorangehende Krankheiten eine Rolle, indem sie die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzen und dadurch die Disposition zur Erkrankung an Drüsenfieber schaffen.

Wie lange ein Drüsenfieberkranker infektiös ist, wissen wir auch nicht. TIDY meint, daß die Infektiosität bis eine Woche nach dem Abfallen der Temperatur dauert, erst dann erlischt, bis der größte Teil der Drüsen geschwunden ist, diese nicht mehr empfindlich sind und der Rachen normal geworden ist.

Ob das Überstehen des Drüsenfiebers eine dauernde *Immunität* schafft, ob das Verschontbleiben so vieler Individuen bei ausgiebiger Infektionsmöglichkeit vielleicht darauf beruht, daß diese durch Überstehen leichtester, unter der Schwelle der klinischen Bemerkbarkeit gebliebener Erkrankung durch eine Art „stillen Feiung“ immun geworden sind, ob es Bacillenträger des Drüsenfiebervirus gibt und ob ein inaktives Verweilen des Erregers im Individuum, das das akute Stadium der Krankheit überstanden hat, vorkommt, all das sind noch ungelöste Fragen, die eines eingehenden Studiums wert sind.

IV. Epidemien.

Das Drüsenfieber erscheint von Zeit zu Zeit in epidemischer Ausbreitung. Diese Tatsache ist von allergrößter Wichtigkeit, denn dadurch ist es als *Infektionskrankheit* charakterisiert, was aus den klinischen Symptomen allein, solange ein spezifischer Erreger nicht gezeigt werden kann, nicht zu erweisen ist. Von PREIFFER angefangen haben alle Autoren auf das gehäufte Auftreten der Krankheit besonderes Gewicht gelegt, als einer Eigenheit, die zum Wesen des Drüsenfiebers gehört. In Deutschland wurden nur in der vorhämätologischen Zeit Epidemien des Drüsenfiebers gesehen, dann schien es für Jahrzehnte vollständig verschwunden und beginnt erst in den letzten Jahren sich da und dort gehäuft zu zeigen.

Warum die Krankheit in Intervallen von Jahren und sogar Jahrzehnten in gehäufte Form auftritt und in der Zwischenzeit nur als Rarität vorkommt, wissen wir nicht. Dieses Schicksal teilt das Drüsenfieber mit einer Anzahl wohldefinierter, in ihrer Eigenart als Infektionskrankheiten gar nicht angezweifelter Affektionen. Auch bei den Röteln, die dem Drüsenfieber in mancher Beziehung sehr nahe stehen, erscheinen Epidemien in jahrelangen Intervallen, während man in den Pausen alljährlich nur sporadische Fälle zu sehen bekommt. Man hat bei Röteln und ebenso oder sogar noch mehr bei den isolierten Drüsenfieberfällen den Eindruck, als würden diese *sporadischen Formen gar nicht ansteckend sein*; denn fast immer bleibt ein solcher Fall isoliert, obgleich Gelegenheit zur Infektion und ausgiebiger Ausbreitung in Familien und Schulen reichlich gegeben ist. Dann ändert die Krankheit irgendeinmal, ohne daß man einen Grund angeben könnte, ihren Charakter und nun treten in einer Stadt oder in einer Provinz Drüsenfieberfälle in Massen auf: Familienepidemien, wo mehrere Kinder und auch die jugendlichen Erwachsenen, Eltern, Hauspersonal erkranken; Erkrankungen der Kinder eines ganzen Häuserblockes; gehäuftes Auftreten in einzelnen Abteilungen eines Kinderspitales oder in einem Erholungsheim; Epidemien in Kinderschulen oder in Colleges von Studenten oder auch unter den Soldaten eines Regiments. Entwickelt sich eine Epidemie in einer Stadt, so kann man gleichzeitig neben den Familien- und Schulfällen auch sporadische Fälle in größerer Häufigkeit als sonst konstatieren. Es liegt noch viel zu wenig Material vor, um den Grund für dieses eigenartige Verhalten erkennen zu können.

Die Divergenz in der Infektiosität der sporadischen und epidemischen Formen erschien einigen Autoren so auffallend, daß sie nach klinischen und hämatologischen Differenzen suchten, um auf Grund solcher eine prinzipielle Trennung zu verlangen.

Man wies auf folgende Unterschiede hin. Die sporadischen, wenig infektiösen Fälle betreffen meist ältere Kinder oder Erwachsene; sie sind von einer ausgesprochenen anginösen Rachenaffektion begleitet, die lymphomonocytäre Blutreaktion ist sehr ausgeprägt. Hierher gehören die lymphatischen Anginen, die Monocytenanginen, die sporadischen Fälle infektiöser Mononucleose.

Dagegen sollen die epidemischen Fälle hauptsächlich bei jüngeren Kindern vorkommen; eine anginöse Rachenveränderung fehlt meistens, das Blutbild ist oft, zum mindesten zu Beginn der Erkrankung, wenig verändert. Nur diese Form, die in epidemischer Häufung auftritt, ist das echte Drüsenfieber, das PFEIFFER gemeint hat.

Die Gründe, die uns zur Überzeugung geführt haben, an der Identität der sporadischen und epidemischen Fälle festzuhalten, haben wir schon öfters dargelegt. Hier sei nur auf die Erfahrungen bei Epidemien hingewiesen, wobei wir uns vor allem auf GLANZMANN berufen. Betrachtet man die vorliegende Literatur, so hat es zunächst tatsächlich den Anschein, als wären die sporadischen Fälle, wenigstens in Deutschland, fast ausschließlich anginöse Verlaufsformen. Dies kommt aber einfach daher, daß in epidemiefreien Zeiten *nur* diese schweren Fälle der ärztlichen Beobachtung zugeführt werden. In erster Linie kommen die Patienten mit pseudomembranöser oder ulceröser Angina als diphtherieverdächtig ins Krankenhaus und dann auch jene, deren schwerer Allgemeinzustand den Verdacht auf Sepsis oder Typhus erregt, und vor allem solche, wo der erhobene Blutbefund das Schreckgespenst einer Leukämie hervorruft; und publiziert werden selbstverständlich auch nur Fälle, wo man bei anginösen Infektionen statt der Polynucleose den lymphämoiden Blutbefund konstatierte. Die leichten Formen ohne Angina hingegen werden oft nicht der ärztlichen Untersuchung zugeführt oder nicht besonders gewürdigt und hämatologisch überhaupt nicht untersucht. Kein Arzt fühlt sich veranlaßt, den ganzen Körper genau abzutasten, um minimale Lymphdrüsenanschwellungen zu suchen, wenn ein Kind einige Lymphknoten am Halse zeigt, noch weniger einen genauen Blutbefund zu erheben; dies erfolgte bisher auch nicht bei aphthöser Stomatitis oder bei einer granulären Conjunctivitis. Vielleicht sind derartige Fälle von mildestem Drüsenfieber nicht selten. Die Kinder fühlen sich nicht krank oder bieten nur ein ganz uncharakteristisches vorübergehendes Unwohlsein, für das Verlegenheitsdiagnosen, wie Febricula, verdorbener Magen, grippöse Affektion der oberen Luftwege usw. erhalten müssen. Nur eine wiederholte, nicht einmalige, sorgfältige hämatologische Untersuchung könnte derartige Zustände als leichteste Formen des Drüsenfiebers erweisen.

Es sind also äußere, nicht im Wesen der Krankheit gelegene Momente, welche die Divergenz zwischen den epidemischen und sporadischen Fällen hervorrufen. Die Identität ist nicht zu bezweifeln. In den gut beobachteten Epidemien hat man alle möglichen Verlaufsvarianten, von den leichtesten bis zu den schwersten beobachtet, Fälle mit schwerer Angina neben solchen ohne jegliche Rachenaffektion, Fälle mit mäßiger bis hochgradiger Blutveränderung,

ja sogar die verschiedenen Verlaufsformen in ein und derselben Familie bei gleicher Infektionsquelle.

Das Einsetzen einer Epidemie ist ganz eigenartig. Im Beginn macht es den Eindruck, als würden zunächst die sporadischen Fälle auffallend häufig werden. Gleichzeitig tritt neben diesen Einzelfällen eine endemische Häufung von Drüsenfieber in Familien auf. Solches konnte GLANZMANN in der Berner Epidemie konstatieren. Ähnlich war es in London 1897 und 1930.

Zur Erklärung dieser Mischung von „sporadischen“ und „epidemischen“ Fällen machen BALDRIDGE und seine Mitarbeiter darauf aufmerksam, daß es in der Umgebung der Drüsenfieberkranken immer zahlreiche leichteste Fälle gibt, die nur zufällig entdeckt werden und daß die Epidemien wahrscheinlich viel ausgebreiteter sind als angenommen wird; die durch die Schwere der Symptome auffallenden „sporadischen“ Fälle stellen dann die durch Bedrohlichkeit oder Besonderheit hervorstechenden Typen im Rahmen einer Epidemie dar. —

Familiäre Häufung von Drüsenfieberfällen hat schon E. PFEIFFER gesehen und beschrieben; es war dieses Vorkommen für ihn mit ein Grund, die neu entdeckte Krankheit als Infektionskrankheit anzusehen. Alle Beobachter aus den nächsten Jahren der Epoche, in der das Drüsenfieber anerkannt wurde, stimmen ihm zu.

Wie Familienepidemien verlaufen, haben GLANZMANNs Untersuchungen gezeigt; ein Beispiel sei hier zitiert:

Familie DE R.: Die Epidemie ging von einem 17jährigen Kindermädchen aus, das fieberte und starke Halsdrüsenanschwellungen aufwies. Die linke Parotis war ebenfalls deutlich geschwollen und druckschmerzhaft. Milz vergrößert, Axillar- und Inguinaldrüsen bohnen groß, indolent. Fieber vom 11. bis 21. Februar. Am 28. Februar war das Kindermädchen, das bisher isoliert war, für kurze Zeit mit den 3 Kindern der Familie zusammen, um sich zu verabschieden. 5 Tage später erkrankt das 8jährige Töchterchen mit Fieber, Rötung und Schwellung des Zahnfleisches. Leichte Pharyngitis. Das Fieber hält sich 4 Tage zwischen 38° und 39° und fällt dann lytisch ab. Am 10. März wird der 6jährige Knabe der Familie befallen, leichtes Fieber, Gliederschmerzen, mäßige, generalisierte Drüsenanschwellungen. Am 15. März erkrankte das jüngste, 5jährige Kind mit Fieber. Keine eigentliche Angina, leichte Pharyngitis granulosa mit mäßigen, generalisierten Drüsenanschwellungen. Gleichzeitig mit dem jüngsten Kinde erkrankte eine 23jährige Magd mit Fieber, Angina und Halsdrüsenanschwellungen; 4 Tage später ein Paket walnußgroßer, schmerzhafter Schwellungen der rechtsseitigen Axillardrüsen und haselnußgroße indolente Inguinaldrüsen. Bei allen die typischen Blutveränderungen.

Diese Familienepidemie ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie zeigt, daß *das Drüsenfieber der Kinder mit dem der Erwachsenen identisch ist*. Die Infektion ging von einem Erwachsenen aus und von den erkrankten Kindern wurde wieder ein Erwachsener angesteckt.

Es ist gar nicht selten, daß während der Epidemien auch die Eltern mit-erkranken; seltener wird der Vater, viel öfter die pflegende Mutter, die in engerem Kontakt mit den Kindern steht, infiziert.

Eine Epidemie in Albany (Oktober 1923 bis Frühjahr 1924), über die RUTH GILBERT und MARION COLEMAN berichten, ist leider klinisch nicht genau beobachtet, da es sich um zerstreut lebende Farmerfamilien handelte, wo eine wiederholte ärztliche Untersuchung und Erhebung von Blutbefunden nicht möglich war. Die Epidemie umfaßte 55 Fälle in 13 Familien. Von den der Infektion ausgesetzten Kindern erkrankten 90%, von den Erwachsenen

46,5%. Viele leichte Fälle dürften nicht mitgezählt worden sein. Die klinischen Symptome sprechen für Drüsenfieber, wenn auch immer nur die Halsdrüenschwellungen erwähnt sind und über die Drüsen an anderen Körperstellen nichts berichtet wird. Die Blutbefunde sind leider auch nicht sehr zu verwerten, da sie oft nur einmal erhoben wurden, manchmal zu Beginn der Erkrankung, manchmal in späteren Wochen. In etwa einem Viertel der Fälle wurde eine Polynucleose konstatiert; die Verfasser bemerken aber, daß für die späteren Stadien eine Lymphocytenvermehrung charakteristisch sei.

Eine besondere Förderung unserer Kenntnisse war von den Epidemien in Spitälern zu erwarten, weil hier besonders gute Gelegenheit zur Beobachtung des Verlaufes, der Inkubationszeit, der Beeinflussung durch andere Krankheiten gegeben war. Solche Epidemien sind sehr selten und die wenigen sind nicht sorgfältig genug studiert und beschrieben.

Aus dem Jahre 1909 stammt eine Mitteilung von KAY SCHÄFFER. Im Küstenhospital Refsnäs in Dänemark, wo hauptsächlich chirurgisch-tuberkulöse Kinder behandelt wurden, erkrankten im Laufe von 4 Monaten 21 Kinder. Symptome und Verlauf entsprachen im allgemeinen dem Drüsenfieber, wie es PFEIFFER beschrieben hatte. Bei dieser Anstaltsepidemie kann man trotz der fehlenden Blutbefunde mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um echtes Drüsenfieber gehandelt hat.

Dagegen muß man bei der von MÜNDEL und FRANZ als Drüsenfieber mitgeteilten Epidemie fast mit Sicherheit sagen, daß es kein Morbus PFEIFFER war. Die Autoren beobachteten auf einer Keuchhustenabteilung eines Kinderospitals in Frankfurt a. M. ein Massenaufreten von fieberhaften Lymphdrüsenkrankungen. Der klinische Verlauf war folgender: plötzliches Einsetzen mit sehr hohem Fieber, geringem Nasen- und Rachenkatarrh und nach 1—2 Tagen Drüenschwellungen am Halse, fast immer nur retroaurikular und unter dem Sternocleidomastoideus. Die prinzipiellen Unterschiede von echtem Drüsenfieber waren darin gelegen, daß niemals die Drüenschwellung sich generalisierte, daß keine Milz- und Lebervergrößerung auftrat und vor allem, daß das Blutbild normal blieb. Die Autoren schreiben ausdrücklich „normaler Blutbefund“. Dies ist umso merkwürdiger, als es sich um Patienten handelte, die an Pertussis litten und Kleinkinder waren, so daß man schon aus diesen beiden Gründen eine Lymphcytose im Blut erwarten durfte. Ob nur einmal das Blut angesehen wurde oder ob dieses auch bei wiederholter Untersuchung „normal“ blieb, wird nicht gesagt. Es könnte sich bei dieser Epidemie um ein gehäuftes Auftreten eines „Pseudodrüsenfiebers“ gehandelt haben, jener Form, bei der im Anschluß an eine Infektion im Nasenrachenraum, die infolge ihrer Geringfügigkeit unter der Schwelle der Bemerkbarkeit blieb, die regionären Drüsen befallen wurden, deren Schwellung dann als selbständiges Leiden imponierte. MÜNDEL und FRANZ meinen, daß für die klinische Erscheinungsform des Drüsenfiebers nicht ein spezieller bakterieller Erreger maßgebend sei, sondern die Konstitution des Kindes, der Lymphatismus.

Durch eine Epidemie, die bald darauf am gleichen Orte ausbrach, fand diese Ansicht ihre Widerlegung. SCHEER berichtet über eine Epidemie in einem Kinderheim, wo 43 Säuglinge und Kleinkinder und 2 Pflegeschwestern erkrankten. Auch in dieser Epidemie waren fast immer nur die Halsdrüsen, meist doppelseitig, affiziert, sehr selten zeigten sich Schwellungen an anderen

Stellen. Nur in wenigen Fällen war ein Tumor der Milz und Leber nachweisbar. Durch systematische Blutuntersuchungen konnte der absolut typische Befund erhoben werden. Die Epidemie griff manchmal so um sich, daß auf einem infizierten Saal die Krankheit von einem Bettnachbar auf den anderen in Abständen von 4 Tagen übergang. Von den der Infektionsmöglichkeit ausgesetzten Kindern erkrankten ungefähr 60%, in manchen Sälen alle. Verschont blieben meist die Säuglinge unter einem halben Jahre. Von den älteren Kindern haben vielleicht einige die Krankheit als forme fruste durchgemacht, die nicht erkannt wurde. Es erkrankten also, sagt SCHEER, fast alle Kinder, die der Infektionsmöglichkeit ausgesetzt sind. Daher ist die hier und da verbreitete Ansicht, es handle sich bei Drüsenfieber um eine besondere Reaktionsform der lymphatischen Konstitution auf eine banale Infektion, vollkommen abzulehnen. „Denn das Drüsenfieber ergriff wahllos sowohl die pastösen lymphatischen, wie auch die dystrophischen und atrophischen Kinder und die grazilen Typen ohne jede Ausnahme.“ Auch SCHEER konnte durch sorgfältige klinische und hämatologische Untersuchungen die große Häufigkeit von leichtesten Fällen in der Umgebung der Patienten nachweisen: ganz geringfügige Drüsenschwellungen ohne jegliche Störung des Befindens nach ganz kurzdauernden uncharakteristischen Fieberanfällen, die sonst nicht beachtet und erkannt worden wären, die aber im Rahmen einer Epidemie mit Sicherheit als leichteste Formen des Drüsenfiebers differenziert werden konnten.

Schließlich ist noch eine Anstaltsepidemie zu erwähnen, die CLARA DAVIS beschrieben hat. In einer Nursery, wo alle Besuche ferngehalten wurden, also so gut wie kein Kontakt mit der Außenwelt bestand, wurde Drüsenfieber auf unbekanntem Weg eingeschleppt und alle 10 Säuglinge im Alter von 7 bis 33 Monaten und eine Pflegerin erkrankten. In dieser Epidemie betrug die Inkubation 11 Tage. Die Prodrome waren kurz, das Einsetzen explosiv mit hohem Fieber und Prostration. Am stärksten waren die hinteren Zervikaldrüsen befallen, einseitig oder doppelseitig, manchmal auch später die Inguinaldrüsen. Sehr oft trat ein beträchtliches periglanduläres Ödem auf, so daß ein mumpsähnliches Aussehen zustande kam. Fast immer starke Nackensteifigkeit; in allen Fällen Lebertumor, aber keine Milzschwellung. In der Hälfte der Fälle Relapse. Leider sind die Mitteilungen über Blutveränderungen mangelhaft. Die Verfasserin berichtet nur, daß bei einer Vermehrung der Leukocyten auf 18000—33000 eine Lymphocytose von 60—80% bestand; über eine qualitative Blutsveränderung wird nichts erwähnt.

Während bei Spitalendemien bisher immer nur wenige Individuen erkrankten, haben *Schulendemien* oft recht großen Umfang angenommen. Es sind bisher nur wenige, und diese stammen ausnahmslos aus England und Amerika. In Deutschland oder anderen Ländern des Kontinents scheinen noch niemals Epidemien in Schulen oder Erziehungsheimen vorgekommen zu sein.

Die erste ausgezeichnete Beschreibung stammt von TIDY und DANIEL. In einer Schule mit 30 Kindern im Alter von 8—13 Jahren wurde die Infektion augenscheinlich von einem jungen Lehrer eingeschleppt; alle Kinder wurden dauernd ärztlich genau überwacht, und nur diesem Umstand ist es zuzuschreiben, daß diese mild verlaufende Drüsenfieberepidemie erkannt und studiert wurde. Am 12. Mai hatte der Lehrer die Drüsenschwellungen, am 23. Mai erkrankten 2 Knaben, in den nächsten 4 Tagen noch 4 Knaben an typischem Drüsenfieber.

In Intervallen von 9—14 Tagen erkrankten noch weitere 14 Kinder. Bis Anfang Juni waren von den 30 Kindern 24 deutlich, die anderen wahrscheinlich nur leicht affiziert. Groß und schmerzhaft waren nur die Halsknoten, doch konnten durch genaue Untersuchung Axillardrüsen, gelegentlich sogar Mesenterialdrüsen palpiert werden. Leider war es aus äußeren Gründen nicht möglich, in jedem Falle fortlaufenden Blutstatus zu erheben, so daß das lymphomonocytäre Stadium nicht immer in voller Ausprägung demonstriert werden konnte; immerhin berechtigten die mitgeteilten Beschreibungen der Blutbilder dazu, diese Fälle mit Sicherheit als Drüsenfieber zu bezeichnen.

Eine Schulepidemie mit ähnlichem Verlaufe wurde von GUTHRIE und PESSL mitgeteilt. Sie breitete sich gleichfalls in einer "preparatory school for boys" aus. In derselben befanden sich 500 Knaben; bei 112 von ihnen wurde Drüsenfieber festgestellt. Bei allen Kranken der gleiche Verlauf: plötzliches Einsetzen mit hohem Fieber, allgemeine Lymphdrüenschwellung, aber Prävalenz der Halsdrüsen, Milztumor, Conjunctivitis und Pharyngitis. Die Fülle des Materials machte wiederholte fortlaufende Blutuntersuchungen unmöglich. Stets zu Beginn der Erkrankung bestand eine polynucleäre Leukocytose, die später durch eine langdauernde absolute und relative Lymphocytose abgelöst wurde, über deren Art nichts Näheres berichtet wird.

Häufungen von Drüsenfieberfällen in Colleges unter Medizinstudenten haben LONGCOPE, DOWNEY und MCKINLEY, SPRUNT und EVANS und andere anglo-amerikanische Ärzte wiederholt gesehen. Über ein ausgesprochen epidemisches Auftreten liegt nur eine Publikation vor.

BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN haben im ersten Halbjahr 1925 an der Universität in Yowa City 50 Fälle von Drüsenfieber beobachtet. 34 waren Studenten und Studentinnen der medizinischen Fakultät, 2 Ärzte, 6 Pflegerinnen, dazu noch einige Kinder von Ärzten und aus der Umgebung des Instituts. Bei allen Fällen wurde die für das Drüsenfieber typische Blutveränderung erhoben. Auch in dieser Epidemie wurde die wichtige Tatsache festgestellt, daß durch sorgfältigste klinische und hämatologische Untersuchung eine recht beträchtliche Anzahl anscheinend ganz gesunder Studenten gefunden wurde, die so milde erkrankt waren, daß sie ohne Beschwerden ihr Studium fortsetzen und sicher nicht in ärztliche Kontrolle gekommen wären.

Eine große Epidemie, die sich über eine ganze Stadt ausbreitete, ist erst ein einziges Mal gut beobachtet und beschrieben worden. Es ist das die Epidemie in Bern, deren Studium die Grundlage von GLANZMANN'S Monographie gebildet hat. Sie begann im Oktober 1928 und war 1930 zur Zeit der Publikation noch nicht erloschen. Etwa 70 sporadische Fälle, die im Laufe eines halben Jahres zur Beobachtung kamen und dazu 50 Fälle in 20 Familien wurden gesehen.

In der Literatur liegen noch Berichte über größere Epidemien vor, die aber nicht verwertbar sind, da die klinischen Daten zu ungenau mitgeteilt sind oder Blutbefunde fehlen.

Auch die Epidemie auf den Falklandsinseln ist leider nicht zu verwerten. Hier wären bei der Isoliertheit einer kleinen übersehbaren Bevölkerung wertvolle Erfahrungen über Infektiosität, Ausbreitungsart usw. des Drüsenfiebers zu erwarten gewesen. Es erkrankten tatsächlich *alle Altersklassen, nicht nur die Kinder*; nur Säuglinge blieben verschont, dagegen wurde ein 70jähriger Mann von Drüsenfieber befallen.

Es erkrankten:

unter 5 Jahren:	8%
von 5—15	20%
„ 15—25	38%
„ 25—45	24%
„ 45—64	9%
über 65	1%

Das glandular fever auf den Falklandsinseln verlief daher nicht als Kinderkrankheit, sondern als Endemie unter den Eingeborenen. Es ist ein Analogon zu der bekannten Masernepidemie auf den Faroerinseln. Leider wurden keine Blutuntersuchungen gemacht.

SPENCER berichtet über eine sehr große Epidemie in North Carolina. In dieser Epidemie waren die schweren Allgemeinerscheinungen und das oft späte Einsetzen der Drüenschwellungen, ein roseolaartiges Exanthem und die protrahierte Rekonvaleszenz charakteristisch. Bezüglich des Blutes wird nur angegeben, daß eine Lymphocytose von 44—85% bestand, aber in den Referaten, die uns zur Verfügung standen, nichts Näheres über die qualitativen Blutveränderungen ausgesagt.

Im klinischen Bilde zeigte diese Epidemie viel Ähnlichkeit mit der seit 1930 in London bestehenden Häufung von Drüsenfieberfällen. Die Londoner Epidemie scheint sehr ausgebreitet gewesen zu sein; genaue Zahlenangaben liegen nicht vor. Die ersten Fälle wiesen so viele Abweichungen vom gewöhnlichen Typus auf, daß sie als „*unexplained pyrexia*“ oder als „*new obscure exanthema*“ publiziert wurden. Sehr oft bestand ein langdauerndes fieberhaftes Stadium mit schwerer Prostration und Milztumor, so daß man an einen Typhus oder Paratyphus denken mußte. Auffallend war ferner die besondere Häufigkeit von Exanthemen und besonders merkwürdig das späte Erscheinen der Drüenschwellungen, die am 10., am 14., einmal sogar erst am 28. Tage, dann aber universell in Erscheinung traten.

Trotz aller Abweichungen können wir, gestützt auf TIDYS Autorität, die Londoner Fälle als echtes Drüsenfieber anerkennen. Auch ihm ist die Eigenart der Verbreitung aufgefallen. Er sagt darüber folgendes: Wenn ein Kind in einer Familie erkrankt, so ist es ungewöhnlich, daß noch ein zweites Kind von Drüsenfieber befallen wird. Andererseits scheint die Empfänglichkeit für Masseninfektionen sehr hoch zu sein. Wenn 2—3 Fälle in einer Schule vorkommen, so kann man mit größter Wahrscheinlichkeit damit rechnen, daß alle Schüler erkranken werden.

Es finden sich in der Literatur noch eine Anzahl von Berichten über Drüsenfieber epidemien, auf die wir nicht eingehen können, da aus den Schilderungen der Symptome nicht mit Sicherheit zu ersehen ist, ob es sich um Drüsenfieber im Sinne PFEIFFERS oder um Anginaepidemien mit nachfolgenden Lymphadenitiden gehandelt hat. Dies gilt auch für die ausgebreitete Epidemie von „*sore throat with involvement of the cervical nodes*“, die im Jahre 1912 im Osten Nordamerikas, speziell in den großen Städten, ausgebreitet war.

V. Pathologische Anatomie.

Eine Anatomie des Drüsenfiebers existiert noch nicht; bei einer Krankheit mit absolut günstiger Prognose, die nach den bisherigen Erfahrungen immer

restlos ausheilt, fast nie lebensbedrohliche Komplikationen im Gefolge hat, die außerdem nur jugendliche, gesunde Individuen befällt, wo also ein Sterben aus zufälligen anderen Ursachen kaum je vorkommt, sind Obduktionsbefunde nicht zu erwarten. Ein Todesfall durch ein sicheres typisches Drüsenfieber allein ist nicht bekannt. Aus den ersten Jahren nach der Entdeckung der Krankheit, wo noch alles mögliche als Drüsenfieber bezeichnet wurde, liegen wohl Mitteilungen über einen tödlichen Ausgang vor. Alle diese Todesfälle stammen aus der vorhämatoologischen Ära und sind daher nicht zu verwerten.

In den Fällen von PARK WEST und BELOTTI wurde keine Obduktion gemacht. Im ersteren Falle war es ein Scharlachrekonvaleszent, der an einem „Drüsenfieber“ starb, bei BELOTTI handelte es sich um ganz junge Kinder ($1\frac{1}{2}$ —3 Jahre), die Schwellungen aller Drüsen aufwiesen und unter unklaren Symptomen (Ascites, Oligurie, Anämie) zugrunde gingen. Die Fälle von HAKEN (Monocytenanginen mit letalem Ausgange) waren nach dem Ergebnisse der Obduktion und der bakteriologischen Untersuchung nicht Drüsenfieber, sondern maligne Diphtherien, wie KÖNIGSBERGER mit Recht behauptet. Die von KORSAKOFF und GAUTIER mitgeteilten Fälle sind als Streptokokkensepsis anzusehen. Sicher nicht zum Drüsenfieber gehörig sind ferner die Beobachtungen, die UFFENHEIMER in der Diskussion zum Vortrage SCHEER erwähnt: zum Tode führende Peritonitis durch Vereiterung einer Mesenterialdrüse. Außerdem bestand in diesem Falle eine hochgradige Polynucleose mit starker Linksverschiebung.

Der Todesfall, über den LEAVINE in einer Zuschrift an das Brit. med. J. 1922 berichtet, ist gleichfalls kein Morbus Pfeiffer. Es wird von einem 4jährigen Kinde erzählt, das unter den Symptomen eines Drüsenfiebers erkrankt war, nach bereits eingetretener Entfieberung aus bestem Wohlbefinden plötzlich schwer dyspnoisch und cyanotisch wurde und nach wenigen Stunden starb. Verfasser denkt an eine akute Mediastinaldrüsenanschwellung als Todesursache. Kein Blutbefund, kein Obduktionsbefund.

Eine besondere Besprechung verdient ein genau beobachteter Fall einer Monocytenangina, die zum Tode führte, da er bisher der einzige ist, wo eine eingehende histologische Untersuchung gemacht wurde.

Du BOIS beschrieb folgenden Fall:

Ein 26jähriger Graveur erkrankte akut unter den Zeichen einer Grippe mit Fieber bis 39° , Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Unter Chinin und Aspirin fällt die Temperatur allmählich ab. Nach einer eintägigen Apyrexie beginnt ein „zweites Stadium“ der Krankheit, wie der Autor sagt; neuerlich hohes Fieber, intensive Rachenschmerzen und Schluckbeschwerden. Die Tonsillen sind gerötet und mächtig geschwollen, die Halsdrüsen als schmerzhaft Tumoren palpabel. Im Blut unter 16 200 weißen Blutkörperchen $24\frac{1}{3}\%$ polynukleare Neutrophile, $14\frac{1}{3}\%$ Lymphocyten und $61\frac{1}{3}\%$ Großlymphocyten und Monocyten. An den Tonsillen entwickelte sich eine nekrotisierende Angina, am Stamme zeigte sich ein diskretes skarlatiniformes Exanthem. In den nächsten Tagen trotz Besserung der Mandelaffektion und Rückgang der Drüsen eine rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Es entwickelte sich eine rechtsseitige Pleuritis mit graugelbem, fötid riechendem Exsudat, der der Patient rasch erliegt. Eine genaue Schilderung der Morphologie des Blutes und eine Kritik des Falles findet sich im hämatologischen Teil dieser Arbeit.

Die Obduktion im Institute ASKANASY ergab eine frische eitrige Pleuritis mit fötidem Exsudat, eine frische Endokarditis an der Mitralklappe, ältere adhäsive Perikarditis, Leber- und Milztumor, Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen und Reste einer nekrotisierenden Mandelentzündung.

Histologische Untersuchung: In den *mesenterialen Lymphdrüsen* war die Struktur erhalten, wenn auch Follikel und Rinde nicht immer scharf getrennt waren. Die Grenzen zwischen Parenchym und Lymphsinus infolge Ödem nicht scharf. Keine Keimzentren. In den Tonsillen Zeichen einer abheilenden Nekrose.

In der *Milz* spärliche, kleine Follikel, die Struktur der Pulpa ist verwischt, in den kleinen Venen große mononucleare Zellen, die manchmal 1—2 Nucleolen enthalten, deren Plasma schwach basophil ist.

Die *Leber* zeigt Degeneration der Leberzellen, kleine Nekroseherde, scheinbare Vermehrung des Stromas. In den KIRNANSchen Räumen sieht man hie und da eine Infiltration durch mononucleare Zellen in kleinen Gruppen.

Im *Knochenmark* überwiegend hyperämisches Fettmark mit Inseln hämatopoetischen Gewebes. Nirgends eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes. Die Endothelien der Venen und die Reticulumzellen scheinen geschwellt vorspringend. Ein großer Teil der Zellen besteht aus großen mononuclearen Elementen, die denen des Blutes gleichen. Die jugendlichen neutrophilen Elemente scheinen reduziert zu sein zugunsten der großen vakuolisierten mononuclearen Zellen.

Die Histologie dieses eigenartigen Falles steht bisher ganz isoliert da; er zeigt klinisch und hämatologisch viele Unterschiede vom typischen Drüsenfieber. Eine frische Endokarditis und ein jauchiges Empyem gehören nicht zum klinischen Bilde des Morbus Pfeiffer; sie sind als Komplikationen eines zweiten hinzugetretenen Infektes aufzufassen. Durch sie wurde das histologische Bild so sehr beeinflußt, daß es gar nicht möglich ist, die durch die Drüsenfiebererkrankung bedingten Veränderungen von denen der septischen Erkrankung zu trennen.

Es fehlt also noch die pathologische Anatomie und Histologie des Drüsenfiebers. Einzelne Organe wurden wiederholt untersucht; sehr oft die Lymphdrüsen und einmal die Milz.

Über den histologischen Befund einer in vivo exstirpierten Milz berichtet FRIESLEBEN, freilich auch wieder in einem Falle, den wir nicht mit absoluter Sicherheit dem Drüsenfieber zurechnen können. Krankengeschichte s. S. 831.

Der vom pathologisch-anatomischen Institute ASCHOFF erhobene Befund lautet: „Mikroskopisch sind die Trabekel weit auseinander gedrängt durch starke Vermehrung der Pulpa. Die Follikel treten sehr deutlich hervor. In ihnen finden sich auffallend reichlich Kernteilungsfiguren. In der Pulpa sind groß- und rundkernige Elemente besonders vermehrt, zum Teil entsprechen sie den Endothelien der Milzsinus, zum Teil sind es zweifellos gewucherte Pulpa-zellen. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß auch myeloische Elemente unter den großkernigen Zellen enthalten sind. Die Venen sind ganz extrem mit weißen Blutkörperchen verschiedenster Art, besonders großkernigen Elementen gefüllt. Die Diagnose muß daher auf Leukämie gestellt werden.“

Die Annahme, daß eine leukämische Affektion vorläge, bestätigte sich nicht. 1½ Jahre später wurde Patient wegen einer akuten Blinddarmentzündung operiert. 11 Tage nach der Operation ergab die Blutuntersuchung 10000 Leukocyten mit 46,7% Neutrophilen, 33,3% Lymphocyten und 15% Monocyten und Übergangsformen. 2½ Jahre später ist Patient vollständig gesund und sein Blutbild zeigt 7 000000 Erythrocyten (Wirkung der Splenektomie?), 5900 Leukocyten, darunter 3% Stb., 55,7% Sgm., 2,7% Eosin., 29% Ly., 3,3% Mono., 6% Übergangszellen.

Der Fall FRIESLEBEN ist seinem ganzen Verlauf nach ein Unikum und als solches einstweilen nur zu registrieren. Will man ihn zum Drüsenfieber rechnen,

dann wäre er als ein Beispiel des „splenischen Typus“ anzusprechen, als eine sehr seltene Verlaufsform, bei der die Lymphdrüsenanschwellungen fehlen oder so minimal sind, daß sie keine Beachtung finden, während der große Milztumor als Hauptsymptom in den Vordergrund tritt.

Unsere Kenntnisse über die Veränderungen des lymphatischen Apparates beruhen fast ausschließlich auf den histologischen Befunden von in vivo exstirpierten Lymphdrüsen. Solche Untersuchungen wurden in den letzten Jahren wiederholt gemacht; die Ergebnisse sind so verschiedenartig und divergieren in so weitem Umfang, daß daraus nur ganz vorsichtig einige Schlüsse auf die Pathogenese des Leidens gezogen werden dürfen.

Gerade über die am stärksten betroffenen Halslymphdrüsen liegen Untersuchungen überhaupt nicht vor; man vermied die Entfernung, um den Patienten sichtbare Narben zu ersparen; meist wurden Axillardrüsen oder Inguinaldrüsen und einmal eine Mesenterialdrüse exzidiert.

Die ersten genauen Protokolle stammen von SPRUNT und EVANS. In drei Fällen von infektiöser Mononucleose wurden Lymphdrüsen in verschiedenen Stadien der Krankheit exstirpiert und die mikroskopischen Präparate jeweils von mehreren Histologen begutachtet.

Im ersten Fall: Keine Follikelhypertrophie, keine Bindegewebswucherung, zahlreiche Mitosen. Die Lymphsinus gefüllt mit Lymphzellen aller Art und endothelialen Elementen. Der Histologe erklärte, keine Diagnose machen zu können, es seien Bilder, wie man sie bei der *lymphatischen Leukämie* findet.

In einem anderen Falle war das Bild bunter, die normale Struktur verschwunden und die Sinus ausgefüllt mit Zellen aller Art: neben reichlichen Lymphocyten viele große Zellen mit rundem oder ovalem Kern, Übergangszellen. Ein Histologe machte die Diagnose *einfache Lymphadenitis*, während ein anderer auf die Möglichkeit eines *Morbus Hodgkins* hinwies, freilich dazu bemerkte, daß es das früheste Stadium wäre, das je gesehen wurde.

Bei einem dritten Fall bestand eine diffuse Hyperplasie des Lymphgewebes, die Sinus waren ausgefüllt mit lymphatischen Elementen aller Art und Größe, wobei sehr kleine Lymphocyten mit sehr dunkel gefärbtem Kern und minimalem Protoplasma besonders auffielen. Auch in diesem Falle waren die Beobachter nicht einig. Der eine meinte, daß HODGKINSche Krankheit und Lymphosarkom sicher auszuschließen sei, daß aber *lymphatische Leukämie* möglich wäre; dann aber entweder ein frühestes Stadium oder ein Erholungsintervall. Der andere Histologe erklärte, daß eine Diagnose nicht möglich sei. Es bestehe eine stärkere Vascularisation und Proliferation der Lymphdrüse, keine Stromavermehrung, keine Riesenzellen. Nach seiner Meinung seien die Drüsenbilder bei solchen *akuten Infektionen*, die nicht eitrig werden, nicht charakteristisch genug, um sie von denen bei Leukämie oder Sarkom sicher zu differenzieren.

Wir kommen auf die Divergenz der Befunde und deren Deutung später zurück.

Die mikroskopische Untersuchung einer Axillardrüse, die LONGCOPE vornahm, ergab eine fast völlig verwischte Struktur, ausgeprägte Hyperplasie der Keimzentren. Die Lymphocyten zeigen vielfach karyorrhektische und karyokinetische Kerne. In den Lymphsinus Proliferation der Epitheloidzellen des Reticulums und einkernige Riesenzellen; ein Aspekt, der an *Morbus Hodgkin* denken läßt.

DOWNEY und MCKINLAY haben ähnlich wie in den Fällen von SPRUNT und EVANS eine diffuse Hyperplasie in der Drüse gefunden mit Follikelresten in der Peripherie. Die Hauptmenge der Zellen bestand aus auffallend kleinen Lymphocyten, dazwischen eingestreute Herde von großen Lymphocyten mit extrem basophilem Protoplasma, zarter Kernmembran, spärlichem Chromatin

und deutlichen Nucleolen (unreife Lymphocyten). Die pathologischen Lymphocyten, wie man sie im Blute antrifft, konnten sie in der Drüse nicht finden und meinen daher, daß der atypische Charakter erst angenommen werde, wenn die Zellen das Blut erreichen.

BALDRIDGE und seine Mitarbeiter haben sechs Lymphdrüsen aus der Achsel in verschiedenen Stadien der Krankheit mikroskopisch untersucht. Zusammengefaßt lautet das Ergebnis: Die Struktur der Drüsen ist meist noch erhalten; es besteht ausgesprochene lymphatische Hyperplasie, die die Sinus komprimiert und die Kapsel erweitert. Die Keimzentren sind zum Teil ersetzt durch eine gleichmäßige Hyperplasie; darunter zahlreiche Mitosen. Auffallende Variation der Größe der Lymphzellen, die teilweise frei in den Lymphsinus liegen. Überall ausgesprochene Irregularität der Kerne, die auffallend groß oder gelappt sind und den abnormen Blutelementen gleichen. Keine Vermehrung des Reticulums, keine Bindegewebswucherung, keine Nekrosen.

Die genauesten histologischen Untersuchungen stammen von FOX, der die von COTRELL beobachteten Fälle von infektiöser Mononucleose begutachtet hat. Eine im spätkakuten Stadium entfernte Cervicaldrüse zeigte histologisch eine ziemlich gut erhaltene Struktur. Die Zellen der Follikel sind fast ausschließlich kleine typische Lymphocyten. Lymphstränge und Sinus sind nicht deutlich voneinander abzugrenzen. 95% aller Zellen sind kleine mononucleare Elemente (Lymphocyten); von den großen „Mononuclearen“ kann man vier Typen unterscheiden. Der erste Typ, eine große Zelle mit unregelmäßigem, ziemlich gut färbbarem Kern, mit ein bis zwei Nucleolen und schwach acidophilem Protoplasma. Der zweite Typ gleicht einer großen Plasmazelle, der dritte gleicht dem ersten, ist aber größer, hat ein neutrophiles Cytoplasma, zeigt phagocytierte Erythrocyten, wird besonders längs der Lymphsinus angetroffen und als *reticulo-endotheliale* Zelle gedeutet. Der letzte Typ wird als große Zelle mit sehr großem bläschenförmigen Kern und kaum erkennbarem Cytoplasma geschildert. Kein Pigment in der Drüse, keine Nekrosen, keine Bindegewebswucherung. Auffallend eine gesteigerte Phagocytose von Zellfragmenten.

FOX faßt das Ergebnis seiner Untersuchungen dahin zusammen, daß bei der infektiösen Mononucleose auf der Höhe der Erkrankung eine ausgesprochene Hyperplasie vorliegt, an der sich hauptsächlich die kleinen Lymphoidzellen und weniger die großen Mononuclearen beteiligen, wobei die Architektur des Lymphknotens im allgemeinen erhalten bleibt. Auf Grund dieses Befundes darf keine Beziehung zu irgendeiner chronischen Lymphadenopathie irgendwelcher Genese angenommen werden.

In seiner Monographie beschäftigt sich CHEVALLIER eingehend mit der pathologischen Anatomie des Drüsenfiebers, ohne sich auf eigene Untersuchungen zu stützen. Er beschreibt die histologischen Veränderungen ungefähr gleich wie FOX und glaubt die Differenzen der Befunde der einzelnen Autoren dadurch erklären zu können, daß die Drüsen in ganz verschiedenen Stadien der Krankheit untersucht wurden. CHEVALLIER resumiert: Im wesentlichen ist die Drüsenveränderung eine lymphoide Hyperplasie mit einzelnen Mitosen der Lymphocyten und Reticuloendothelien, und ein einfacher Sinuskatarrh. Je nach dem Stadium der Erkrankung und der Reaktion der Zellen könnte man einen rein *lymphoiden Typ* (der an lymphatische Leukämie gemahnt)

und einen *lymphatisch-reticuloendothelialen* Typ (der in gewissem Sinne an Morbus Hodgkin erinnert) unterscheiden.

In den letzten Jahren haben auch deutsche Autoren durch wertvolle mikroskopische Befunde unsere Kenntnisse bereichert. GERLACH untersuchte eine Thorakaldrüse bei einem Kinde mit lymphatischer Angina (Fall NELKEN) auf der Höhe der Erkrankung und fand das Bild einer *gleichmäßigen lymphatischen Hyperplasie, das am ehesten an lymphatische Leukämie* gemahnte. Einige Wochen später ergab die Untersuchung einer Axillardrüse eine ganz normale Struktur.

Sehr wertvoll ist der von GLANZMANN mitgeteilte Befund, den STRINIMANN in einem Falle von abdominalem Drüsenfieber erhoben hat. Die histologische Untersuchung einer exstirpierten Mesenterialdrüse ergab: Hyperplasie der Lymphfollikel und einen Sinuskatarrh. Die Lymphsinus sind weit, mit desquamierten Sinusendothelien, Lymphocyten und ziemlich reichlich Leukocyten und roten Blutkörperchen vollgestopft.

Aus der Klinik VOLLHARD hat HARTWICH genaue mikroskopische Untersuchungen von Fällen „lymphatischer Reaktion“ mitgeteilt. Die Drüsen erwiesen sich als außergewöhnlich zellreich, die großen Follikel gehen mit unscharfer Begrenzung in die mit kleinen Rundzellen erfüllte Pulpa über. Am auffallendsten erscheint die starke Schwellung der Reticulumzellen und der Sinusendothelien; letztere buchten sich oft knopfförmig in das Lumen der Sinus vor. Hier liegen zahlreiche, große einkernige Rundzellen vom Typus der Blutmonocyten (abgestoßene Sinusendothelien). Die Vergrößerung der Lymphknoten beruht also auf einer Vermehrung der zelligen Elemente der Follikularsubstanz und einer Schwellung und Wucherung der Sinusendothelien; es handelt sich daher um einen *ganz unspezifischen Vorgang, um eine Lymphadenitis hyperplastica*.

Sehr abweichend ist der Befund, den BAUER im Falle VOGL erhoben hat, der auf chronisch entzündliche Veränderungen und narbigen Ausgang eines schweren Prozesses schließen ließ. Die Diagnose lautete *chronische Lymphadenitis*.

Was ist nun das Ergebnis der vorliegenden histologischen Untersuchungen? Zunächst einmal die wichtige Feststellung, daß *niemals spezifische Veränderungen* gefunden werden, die einen direkten Schluß auf das Grundleiden gestatten würden, wie dies bei Tuberkulose oder Lues oder Lymphogranulomatose der Fall ist.

Nur bezüglich dieser Feststellung des Fehlens spezifischer Veränderungen besteht allgemeine Übereinstimmung. Sonst divergieren die Befunde der einzelnen Autoren, wie wir gezeigt haben in der erstaunlichsten Weise. Einmal ist die Struktur der Drüse erhalten, in vielen anderen Fällen mehr oder weniger verwischt. Manchmal einfache Hyperplasie, manchmal das Bild einer akuten Lymphadenitis. In einzelnen Drüsen war die Proliferation auf die lymphoiden Elemente beschränkt, in anderen war die Beteiligung der reticulo-endothelialen Elemente in die Augen springend, sehr häufig war beides nebeneinander vorhanden. Die große Variabilität der Befunde bedarf einer Erklärung, die vielleicht darin gefunden werden kann, daß die einzelnen Untersucher der Drüsen verschiedene Stadien der Drüsenaffektion vor sich hatten. Vielleicht sind daraus die Divergenzen der Befunde zu verstehen, die soweit gehen, daß die einen Autoren das Bild mit dem einer beginnenden Leukämie, die anderen

mit einer Lymphogranulomatose vergleichen. Da systematische Untersuchungen von Lymphdrüsen bei demselben Patienten in verschiedenen Stadien der Krankheit selbstverständlich fehlen, können wir über den Ablauf des Prozesses nur Vermutungen aufstellen. Wir dürfen annehmen, daß das Virus des Drüsenfiebers zunächst einen Reizzustand der Lymphdrüse hervorruft, an dem sich in erster Linie die spezifischen Gewebelemente, die Lymphocyten, beteiligen. Es dürfte wohl durch die Besonderheit des Erregers bedingt sein, daß die Lymphzellen im weiteren Verlaufe des Prozesses alle jene Veränderungen im Kern und Protoplasma aufweisen, die für das Blutbild des Drüsenfiebers so charakteristisch sind; es bilden sich dann Zwerglymphocyten und Lymphoblasten und vor allem plasmazellige Elemente aller Art. Bei weiterer Steigerung der Wucherung werden die Grenzen zwischen Follikel und Marksträngen unscharf und die diffuse Vermehrung lymphatischer Elemente aller Art hat ein Verwischen der Struktur der Lymphknoten zur Folge. Dies ist dann das Stadium, wo das Bild recht ähnlich dem einer leukämischen Wucherung sein kann. Inzwischen hat auch eine Proliferation der reticuloendothelialen Elemente eingesetzt, neben Lymphocyten aller Art erfüllen proliferierte, desquamierte Sinusendothelien die Lymphspalten. Es entsteht das Bild des *Sinuskatarrhs*. Diese beiden Prozesse scheinen nicht immer parallel zu gehen. Überwiegen die Erscheinungen der Endothelwucherung, so können Bilder entstehen, die irgendwie an eine beginnende Lymphogranulomatose erinnern.

Es ergibt sich die Frage, welche Kriterien die Unterscheidung von Leukämie und Morbus Hodgkin gestatten. Die Differentialdiagnose gegen Lymphogranulomatose ist einfach. Die von einigen englischen Autoren betonte Ähnlichkeit ist nur oberflächlich. Sie liegt in jenen Fällen vor, wo die Wucherung des reticuloendothelialen Systems ganz besonders hervortritt, und durch das Auftreten von Monocytoiden und sonstigen abnormen Einkernigen neben Lymphocyten der Eindruck einer besonderen Polymorphie der Zellen hervorgerufen wird. Aber die Zellpolymorphie beim Lymphogranulom ist doch prinzipiell ganz andersartig. Bindegewebswucherung mit Fibroblasten und Epitheloidzellen, die in Strängen angeordnet sind, die großen STERNBERGSCHEM Riesenzellen, die Nekroseherde mit dem Wall von Neutrophilen und Eosinophilen, all dies findet man niemals in den Lymphknoten beim Drüsenfieber.

Viel wichtiger und von prinzipieller Bedeutung ist die Frage, ob die anatomischen Veränderungen in den Lymphorganen beim Drüsenfieber derart sind, daß sie trotz der Ähnlichkeit mit lymphatisch-leukämischen Drüsenveränderungen eine Unterscheidung gestatten.

Auf der Höhe der Erkrankung ist das Bild einer leukämischen Lymphdrüse ganz charakteristisch; die Struktur ist verwischt, Follikel und Markstränge erscheinen nicht abgrenzbar, das ganze Organ ist gleichmäßig erfüllt von lymphocytären Zellen. Gefäßlumina und Lymphsinus sind vollgepfropft mit denselben Zellen, Lymphocytenstränge wuchern in die Kapsel und durch dieselbe in das umgebende Gewebe. Zeichen von Bindegewebswucherung gehören nicht zum Bilde einer leukämischen Lymphdrüse.

In frühesten Stadien, bevor das Schrankenlose der Zellwucherung im histologischen Bilde sich ausgeprägt hat, werden die leukämischen Veränderungen von solchen durch Drüsenfieber nur schwer zu unterscheiden sein. Schließlich ist bei beiden Prozessen das Wesentliche eine Zellproliferation mit Bildung

jugendlicher und atypischer Elemente, die in überstürztem Tempo vor sich geht und die normale Zeichnung des Organes verwischt. Es mag ein frühes Stadium geben, wo also die Divergenzen nur quantitativ sind. Im weiteren Verlaufe, wenn sich beim Drüsenfieber Lymphoidzellenproliferation mit Endothelwucherung kombiniert, werden wohl die Unterschiede groß genug sein. Wie gering unsere positiven Kenntnisse sind, beweist der Umstand, daß zwei Autoren auf Grund der Deutung der vorliegenden anatomischen Befunde zu ganz entgegengesetzten Ansichten über die pathogenetische Stellung des Drüsenfiebers gelangen konnten.

GLANZMANN, der den Standpunkt vertritt, daß Drüsenfieber und Leukämie in irgend einer Beziehung stehen, schließt aus den histologischen Ähnlichkeiten, daß „die Verwandtschaft des klinischen Bildes des Drüsenfiebers mit der lymphatischen Leukämie sogar noch in den pathologischen Untersuchungen eine Stütze findet“. HARTWICH hingegen legt besonders Gewicht auf die Divergenzen und sagt: „Man kann diese Veränderungen auch nicht, ohne den Tatsachen Gewalt anzutun, zu leukämischen Veränderungen in Beziehung setzen. Es muß also der absolut uncharakteristische und unspezifische histologische Befund allen jenen entgegengehalten werden, die in der lymphatischen Reaktion eine der Leukämie nahestehende Infektion sehen“.

VI. Diagnose.

Das Drüsenfieber ist eine Infektionskrankheit. Die Diagnose einer solchen kann mit Sicherheit nur durch den Nachweis des Erregers oder durch biologische Reaktionen im Serum, die für die Krankheit spezifisch sind, gemacht werden. Beim Drüsenfieber kennen wir weder das Virus, noch auch irgendwelche ihm eigenartige Serumreaktionen. Die Diagnostik muß sich daher ausschließlich auf klinische Symptome und besonders auf Erfahrungen bei Epidemien aufbauen. Diese letzteren fehlen den Ärzten. Mit Ausnahme von Bern und London gab es seit Jahrzehnten keine größere Drüsenfieberepidemie am Kontinent. Wir sind daher noch nicht sicher, wie weit wir die Grenzen der Krankheit ziehen sollen. Der gegenwärtige Stand des Drüsenfieberproblems gleicht weitgehend dem der Diphtherie oder des Typhus vor der Entdeckung der betreffenden Erreger.

Die Symptomatologie ist variabel wie bei keiner anderen Krankheit. Das Drüsenfieber gefällt sich darin, die Masken verschiedenartigster Affektionen anzunehmen, als Ikterus, Nephritis, Rubeola, Mumps aufzutreten, einen Keuchhusten, eine Blinddarmentzündung zu imitieren.

Durch die Symptomtrias: *Fieber, Drüsenschwellungen und Blutmononucleose* ist das Drüsenfieber in seinen wesentlichen Eigenschaften gekennzeichnet. Wir haben in früheren Kapiteln auseinandergesetzt, wie die Besonderheiten dieser Symptome zur positiven Diagnose verwendet werden können.

BALDRIDGE, ROHNER und HAUSMANN haben sich mit der Frage der Diagnostik eingehend befaßt und sehen als Ursache der Schwierigkeiten die großen Verschiedenheiten beim Krankheitsbeginn und das lange Bestehenbleiben der Drüsenschwellungen an. Sie zählen eine große Anzahl von Affektionen auf, die diagnostisch in Frage kommen.

1. Bei septischem Beginne: *Sepsis, Typhus, Miliartuberkulose, incipiente HODGKINSche Krankheit, akute Leukämie, Influenza, Dengue, epidemische Thyreoiditis* und *Tularämie*.

2. Bei anginösem Verlauf: *Diphtherie, Scharlach, Angina Vincenti* und *Angina follicularis*.

3. Bei Fällen mit Fieber, Drüsenschwellungen und granulärer Pharyngitis: *Nebenhöhlenaffektionen* und *Mumps*.

4. Bei Abdominalschmerzen: *Akute Appendicitis*.

5. Bei schleichendem Beginn, mäßigerem Fieber und persistierenden Drüsen kommen alle Arten *maligner Lymphome* in Betracht, ferner *chronische lymphatische Leukämie, HODGKINSche Krankheit, Lymphosarkom, tuberkulöse Adenitiden, Syphilis* und *STILLSche Krankheit*.

GLANZMANN hat dieses Schema übernommen und noch beträchtlich erweitert. Man ist überrascht von der Fülle der Krankheiten die zur Diskussion gestellt werden und kann es gar nicht glauben, daß exotische Raritäten wirklich differentialdiagnostisch in Frage kommen sollen. Übersieht man die Literaturberichte und liest die Krankheitsgeschichten, so gewinnt man den Eindruck, daß diese vielen Affektionen ernstlich gar nicht in Betracht gezogen wurden. Sicherlich hat noch kein Autor bei einem Drüsenfieberfall wirklich an Tularämie, Chagaskrankheit, Dengue gedacht, aber auch nicht an Lymphosarkom, STILLSche Krankheit usw. Manche Darlegungen des differentialdiagnostischen Problems erscheinen am Schreibtisch konstruiert.

Nach allen Erfahrungen geben in der Praxis nur die Drüsenfieberfälle mit *septisch-toxischem Initialstadium* Anlaß zu wirklich großen Schwierigkeiten bei Erstellung der Diagnose und Prognose und erfordern eingehendere Besprechung.

1. Differentialdiagnose bei septisch-toxischem Initialstadium.

Die Diagnostik der septischen Verlaufsformen der Krankheit gehört zu den interessantesten Problemen. Hier wird der Arzt von verantwortungsvolle Entscheidungen in diagnostischer und prognostischer Hinsicht gestellt. Das überraschende Auftreten immer neuer Symptome, von denen jedes als Anzeichen eines sehr ernsten Leidens gewertet werden muß, bedeuten Tage der Angst und der Sorge für den Patienten und den Arzt. Wenn auch der Kranke und seine Umgebung das häufige Wechseln der Diagnose noch als unabwendbare Notwendigkeit hinnehmen, der Irrtum in der infausten Voraussage, die mit der Diagnose Leukämie verknüpft ist, wird dem Arzte nie verziehen. In fast typischer Weise lösen sich eine Anzahl verschiedener Diagnosen in rascher Reihenfolge in den ersten Krankheitswochen ab.

Ein junger Mensch erkrankt entweder aus vollstem Wohlbefinden oder nach vorausgehenden unklaren Beschwerden mit hohem Fieber, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Die erste Untersuchung läßt keine ausgesprochene krankhafte Organveränderung auffinden. Daher lautet die erste Diagnose: *Grippe*, ein Wort, das bei derartigen unklaren Zuständen immer zunächst herhalten muß. Diese Annahme erscheint um so mehr berechtigt, als eine, wenn auch sehr geringe Pharyngitis, Schlingbeschwerden und ein trockener Schnupfen besteht. Eine baldige Genesung wird in Aussicht gestellt. Diese Diagnose

und Prognose bewahrheiten sich nicht, denn in den nächsten Tagen verschlechtert sich das Befinden des Patienten beträchtlich.

Die Diagnostik wird nun, je nach dem Temperaturverlauf in verschiedene Richtungen gelenkt. Bestehen hohe Temperaturen vom Typus einer Continua, starke Prostration, überschreitet die Milz als breiter, prallelastischer Tumor den Rippenbogen, zeigt sich vielleicht außerdem noch ein flüchtiger Rash und treten Bauchschmerzen oder Stuhlunregelmäßigkeiten auf, so wird an einen *Typhus* oder *Paratyphus* gedacht. Das Blutbild mit seiner relativen Mononucleose stimmt zwar nicht ganz, spricht aber nicht absolut dagegen; die eventuell schon vorhandenen, etwas empfindlichen Lymphdrüsen werden nicht besonders gewertet oder als Folge des grippalen Rachenkatarrhs angesehen. Ist die Temperaturkurve unregelmäßig, entwickelt sich ein Febris intermittens mit Schüttelfrösten und Schweißen, wobei die Halsdrüsenanschwellungen zunehmen und die Milz täglich größer wird, der Kranke sich immer schlechter fühlt, so wird folgerichtig eine *septische Allgemeinerkrankung* in Erwägung gezogen; die Prognose wird schon ernster gestellt. Inzwischen hat die Untersuchung des Harnes und Stuhles auf Typhus und Paratyphus ein negatives Resultat ergeben, Blutkulturen sind steril geblieben. Die Diagnosen Typhus oder Sepsis sind zweifelhaft geworden. Während der Arzt noch die weitere Entwicklung abwartet, treten neue Symptome auf, die einen alarmierenden Zustand schaffen. Die Erscheinungen im Rachen verschlechtern sich rapid; unter beträchtlichen Schmerzen schwellen die Tonsillen an, es erscheinen Beläge, die oft in wenigen Stunden die Mandeln mit grauweißen Membranen überziehen, zuweilen die Tonsillengrenze nicht respektieren und auf die Uvula oder Rachenwand übergreifen. Die Diagnose lautet nun Diphtherie, der Patient erhält Antitoxin eingespritzt oder kommt ins Infektionsspital. Man freut sich über die endlich geklärte Situation und stellt eine bessere Prognose.

Doch auch diese dritte Diagnose ist nicht die endgültige. Es stimmt nicht. Das Serum zeigt nicht die erwartete Wirkung; der Kranke fühlt sich sehr schlecht, die Membranen haben sich weiter ausgebreitet. Eine erneute Untersuchung des Patienten ergibt nun einen schon recht großen Milztumor und universell gewordene Drüsenanschwellungen und lenkt die diagnostischen Gedankengänge von einer Lokalaffectio im Halse auf eine Allgemeinerkrankung hin. Nochmals wird ein Blutbefund gemacht, der jetzt ein erschreckendes Ergebnis bringt. 20—30 000 Leukocyten mit 70—90% pathologischen Lymphocyten. Der Verdacht auf *akute Leukämie* wird, wenn auch noch mit Vorbehalt, ausgesprochen, die Angehörigen auf die infauste Prognose vorbereitet.

Noch einmal war die Diagnose und Voraussage irrig. An Stelle der gefürchteten progredienten Verschlechterung tritt das Gegenteil ein. Es zeigt sich keine zunehmende Anämie und Kräfteverfall, keine hämorrhagische Diathese, keine Schleimhautnekrosen. In wenigen Tagen ist der Patient fieberfrei und nun tritt rapide Erholung ein, Schwinden der Beläge, rasche Wiederherstellung des Kräftezustandes und Genesung in kürzester Zeit. Jetzt endlich wird die richtige Diagnose „Drüsenfieber“ gemacht und die definitive Heilung mit Sicherheit vorausgesagt.

Daß der hier geschilderte Verlauf, der aufregende Wechsel der Diagnosen nicht von mir kombiniert ist, sondern in der Praxis wirklich öfters vorkommt,

beweisen die fast gleichlautenden Krankheitsgeschichten aus den verschiedensten Ländern (eigene Beobachtung, WIDMANN, POTTER u. a.).

Bei septischem Verlaufe kommen also in diagnostische Erwägung: akute Leukämie, Typhus, Sepsis, Influenza und grippale Infektionen.

1. Die Differentialdiagnose gegen *akute Leukämie* ist ausführlich abgehandelt im zweiten Teil dieser Arbeit.

2. Die Diagnose gegen *Typhus* wird in der Praxis vorübergehend als Vermutungsdiagnose gestellt, wenn bei protrahiertem Fieberverlauf das Allgemeinbefinden schwer beeinträchtigt ist, der Patient apathisch darniederliegt, wenn sich ein roseolaartiger Rash zeigt und die Milz als breiter Tumor unter dem Rippenbogen erscheint. Diese Annahme kann meist bald fallen gelassen werden. Die Entwicklung einer universellen Drüsenschwellung stimmt gar nicht zum Bild eines Typhus, ebenso nicht die tiefen Morgenremissionen. Kulturen aus Blut, Harn, Stuhl sind negativ und ebenso die WIDALSche Agglutinationsprobe. Die Blutbefunde zeigen nur vorübergehend eine gewisse Ähnlichkeit infolge der Lymphocytose. Auf der Höhe der Krankheit sind die Unterschiede in quantitativer und qualitativer Hinsicht beträchtlich. Beim Typhus Leukopenie, beim Drüsenfieber Leukocytose, beim Typhus wohl auch zunehmende Lymphomonocytose aber ohne abnorme Monocyten und ohne plasmazellige Elemente. In der letzten Londoner Epidemie (1930) erinnerten die ersten Fälle der Epidemie bei Erwachsenen so sehr an eine Fleckfieberinfektion, daß sie unter dem Titel „glandular fever simulating typhus“ publiziert wurden. Sehr langdauernde Fieberperioden von 3—4 Wochen, ein roseolartiges flüchtiges Erythem und ein großer Milztumor setzten das klinische Bild zusammen. Die Drüsenschwellung war oft sehr unscheinbar und wurde zuweilen erst in der dritten Woche manifest.

3. *Sepsis*. Auch diese Diagnose wird nur als vorläufige in einem gewissen Stadium gestellt, wenn bei stark intermittierendem Fieber, eventuell sogar mit Frösten und Schweißausbrüchen und schwer darniederliegendem Allgemeinbefinden, Lokalsymptome entweder gänzlich fehlen oder das Vorhandensein solcher, wie einer Angina mit Halslymphomen, die Diagnose Sepsis zu stützen vermögen. GLANZMANN meint, daß das beim Drüsenfieber der Kinder trotz hohen Fiebers meist auffallend gute Allgemeinbefinden, das Fehlen einer Endokarditis gegen Sepsis spricht und daß auch alle Blutkulturen dauernd negativ bleiben. Ähnlich äußert sich CHEVALLIER, der betont, daß im Momente des Auftretens der charakteristischen Lymphknoten und des Blutbildes die Annahme Sepsis bald verlassen und die Diagnose Drüsenfieber gemacht wird. Viele neuere Autoren ziehen die Frage Sepsis gar nicht in Erwägung.

4. Von den akut fieberhaften Infektionszuständen ist noch die *Influenza oder Grippe* zu erwähnen, die in den ersten Krankheitstagen vor der vollen Entwicklung des Drüsenfiebers differentialdiagnostisch in Betracht kommt. Ein akutes Erkranken mit Fieber, Frösteln, beträchtlichen Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, allgemeinem Krankheitsgefühl löst fast reflektorisch die Diagnose Grippe aus, namentlich, wenn dabei Rachenröte, etwas Hustenreiz, verlegte Nasenatmung gefunden wird. Es ist dies ja die allgemein beliebte Verlegenheitsdiagnose bei allen unklaren Fieberzuständen ohne deutlichen Organbefund. Die epidemische Influenza unterscheidet sich von Drüsenfieber vor allem dadurch, daß sie kaum jemals lokale, aber sicher niemals universelle

Lymphdrüenschwellungen hervorruft. Im Initialstadium weisen die Allgemeinerscheinungen, die Infektions- und Intoxikationssymptome bei beiden Krankheiten gewisse Ähnlichkeiten auf. Aber bei der Grippe sind die Zeichen einer Affektion der Luftwege immer viel prononzierter als jemals beim Drüsenfieber; schmerzhaftes Drüsenanschwellen, besonders an ungewöhnlichen Stellen oder in universeller Ausbreitung sind gegen Grippe verwertbar, ebenso eine frühzeitig auftretende, breite, elastische Milzvergrößerung. Die Blutkontrolle führt zur Diagnose. Die Influenza ist charakterisiert durch eine Leukopenie mit bald einsetzender, relativer Lymphocytose; niemals zeigt das Blutbild lymphoblastische Plasmazellen und die anderen Abartungen wie beim Drüsenfieber.

5. *Drüsenfieber* und *grippale Erkältungskatarrhe* können manchmal Ähnlichkeiten aufweisen und dadurch zu diagnostischen Erwägungen Anlaß geben. Sowohl bei der pharyngealen Form des Drüsenfiebers als bei den grippösen Katarrhen findet man ein diffuses oder fleckiges Gaumenantheil, zuweilen mit kleinen Follikeln oder Papeln, ferner Schwellung und Rötung der Tonsillen, des Gaumenbogens und der hinteren Rachenwand. Zum pharyngealen Typ des Drüsenfiebers gehört das primäre, frühzeitige und besonders betonte Anschwellen der hinteren oberen Cervicaldrüsen und der Nackendrüsen und diese gleichen Lymphdrüsengruppen erscheinen häufig als Folge von grippösen katarrhalisch-entzündlichen Prozessen im Nasenrachenraum.

Die Diagnose ist nicht schwierig, wenn man Gelegenheit hat, das Entstehen der Drüsen zu beobachten und wenn man überhaupt an Drüsenfieber denkt. Bei letzterem entwickeln sich die Drüsen rapid unter den Augen des Arztes, schwellen gruppenweise unter immer erneuten Fieberstößen an und sind in diesem Stadium sehr schmerzhaft. Die Drüsen nach Adenoiditis sind meist kleiner, derber und weniger empfindlich; eine Generalisierung tritt nicht ein.

Selbstverständlich wird man den Blutbefund zur Entscheidung heranziehen. Hier sind unsere Kenntnisse noch lückenhaft; die Hämatologie der katarrhalischen Affektionen des Nasenrachenraumes im Kindesalter bedarf dringend einer neuerlichen Bearbeitung. Die Rhinopharyngitis geht wohl meist mit polynuclearer Leukocytose einher; es gibt aber auch Fälle bei jungen Kindern, wo die physiologische Lymphocytose dieser Altersstufe noch sehr hervortritt, wo auch größere, breitleibige Lymphocyten manchmal recht reichlich im Blute erscheinen. Andererseits kann beim Drüsenfieber im Initialstadium eine polynucleare Leukocytose bestehen und die Mononucleose sich zögernd entwickeln und erst mit der Generalisation der Drüsen ihren Höhepunkt erreichen. Zur richtigen Diagnose wird man in solchen Fällen kommen, wenn man die qualitativen Veränderungen, die Atypien, die plasmazellige Abartung beachtet und fortlaufende Blutuntersuchungen macht.

6. Noch einmal müssen wir auf das „*Pseudodrüsenfieber*“ zurückkommen, da dieses mit dem klassischen Typ des Drüsenfiebers viele klinische Ähnlichkeiten aufweist. Wenn bei einer grippösen Adenoiditis oder retronasalen Angina die Primärerkrankung geringfügig war oder schon abgeklungen ist und nun bei erneuertem Fieber große Lymphome am Halse sich entwickeln, so resultiert ein Krankheitsbild, das sich ebenso wie das Drüsenfieber aus Fieber, Allgemeinbeschwerden und Lymphdrüsenanschwellungen zusammensetzt. Das sind die Fälle von „*grippaler Lymphadenitis*“, „*Drüsen-grippe*“,

„Grippe ganglionnaire“, von „Bubon grippal“, von „idiopathischer Halslymphdrüsenentzündung“.

Die Unterschiede im klinischen Bilde sind groß genug um die Diagnose machen zu können.

Die *grippale Lymphadenitis* bevorzugt das früheste Kindesalter; Säuglinge und Kinder des zweiten Lebensjahres werden am häufigsten befallen, bei älteren Kindern kommt sie viel seltener vor. Das PFEIFFERSche *Drüsenfieber* hingegen ist eine Krankheit des späteren Kindesalters und der jugendlichen Erwachsenen. Die Pseudodrüsenfieber erscheinen gehäuft während oder nach einer Grippeepidemie, in den Herbstmonaten, sind bedingt durch Wetter und Jahreszeit; alle diese äußeren Momente haben für die PFEIFFERSche Krankheit keine Bedeutung. Das Prinzipielle, das Drüsengrippe von Drüsenfieber unterscheidet ist der Umstand, daß bei ersterer die Lymphadenopathie lokal bleibt, bei letzterem universell wird. Daher bei der postgrippalen Lymphadenitis nur ein- oder beiderseitige Halsdrüsen, beim Drüsenfieber generalisierte Schwellung aller peripheren Drüsen; bei diesem außerdem der Milztumor. Ferner trennt auch die Tendenz zur Vereiterung und die häufigen Retropharyngealabscesse die Pseudoform vom echten Drüsenfieber ab. Selbst wenn einmal die klinischen Symptome allein zur Differentialdiagnose nicht genügen sollten, so gelingt diese dann immer durch den Blutbefund. Bei der Drüsengrippe Polynucleose, beim Drüsenfieber das „bunte Blutbild“ der Lymphomononucleose. *Fälle mit einseitigen Drüenschwellungen, mit vereiternden Drüsen und mit dauernd polynuclearer Leukocytose sind kein PFEIFFERSches Drüsenfieber.*

7. *Dengue*. Von mehreren Autoren ist auf die Ähnlichkeit zwischen Drüsenfieber und Dengue aufmerksam gemacht worden und speziell von GUTHRIE und PESSEL die Möglichkeit naher Beziehungen zwischen beiden Krankheiten diskutiert worden.

Die Differentialdiagnose kann nur in tropischen und subtropischen Gegenden mit Sumpflandschaft in Betracht kommen, wo die Bedingungen für das Gedeihen der Stechmücke *Stagomyia fasciata* gegeben sind. Für alle Fälle aus Mittel- und Nordeuropa kommt diese Möglichkeit gar nicht in Frage.

Eine Besprechung der Differentialdiagnose gegen *Febris undulans* (*Banginfektion*), *Tularämie*, *Chagaskrankheit* erscheint nicht nötig.

In der Praxis wird man kaum jemals auf die Idee kommen, eine dieser Krankheiten in den diagnostischen Kalkül einzubeziehen. Sie sollen hier Erwähnung finden, weil einige Autoren auf gewisse Ähnlichkeiten mit dem Drüsenfieber hingewiesen haben.

2. Differentialdiagnose bei Exanthenen.

Treten im Verlauf des Drüsenfiebers Exantheme auf, so wird nur dann Anlaß zu differentialdiagnostischen Erwägungen gegeben sein, wenn es sich um Eruptionen handelt, die erfahrungsgemäß mit Drüenschwellungen oder lymphocytärer Blutreaktion einhergehen. Alle die uncharakteristischen flüchtigen, polymorphen oder urtikariellen Exantheme sind als solche leicht zu erkennen. In Frage kommen *Röteln*, *Scharlach* und das *Dreitagefieber*.

a) Die *Rubeolen*, die nach GLANZMANN gar nicht zu den akuten Exanthenen gehören, sondern als Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes dem Drüsenfieber nahestehen, sind charakterisiert durch ein bestimmtes Exanthem, Lymphdrüenschwellungen und ein lymphocytär-plasmazelliges Blutbild. Die zur Diagnose verwertbaren Unterschiede sind folgende:

Bei Rubeolen sind in erster Linie und am stärksten die Nacken- und Occipitaldrüsen angeschwollen, die übrigen Drüsen am Halse selten vergrößert, Achsel- und Inguinaldrüsen fast niemals. Die Milz ist meist nicht geschwollen, nur in einem ganz geringen Prozentsatz kann man eine geringe Vergrößerung nachweisen, die nie die Größe der Drüsenfiebersmilz erreicht. Im Blutbilde bestehen sowohl quantitative als qualitative Unterschiede. Die Lymphocytose ist beim Drüsenfieber viel hochgradiger als bei den Röteln, hingegen ist bei diesen der Prozentsatz der typischen Plasmazellen mit Radkern und großem dunkelblauen Protoplasma viel größer als jemals beim Drüsenfieber.

b) *Scharlach* kann sowohl im Beginne als auch beim zweiten Kranksein gewisse Ähnlichkeiten mit Drüsenfieber zeigen. Beide Affektionen können akut mit hohem Fieber, wiederholtem Erbrechen und hochgradiger Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einsetzen, bei beiden kann ein Rachenantherm bestehen, das freilich beim Drüsenfieber kaum jemals so intensiv wird, und nicht die flammende Röte der Schleimhaut mit Uvulaödem und Hämorrhagien zeigt. Am ehesten wird ein scarlatiniformer Rash zur Verwechslung mit echtem Scharlach Anlaß geben können. Auch eine Scharlachangina bei fehlendem oder schon abgeblaßtem Exantherm mag an Monocytenangina erinnern, besonders wenn sich an der Schwellung nicht nur Halslymphdrüsen, sondern auch andere Drüsen beteiligen.

Das Blutbild genügt in den meisten Fällen um einen atypischen Scharlach vom Drüsenfieber zu unterscheiden; die Neutrophilie im Beginne des Exanthers und die ausgesprochene Eosinophilie am 3.—6. Tage haben gar nichts Gemeinsames mit dem Drüsenfieberblutbild.

Die Deutung der von FANCONI mitgeteilten Fälle von „lymphatischer Reaktion bei Scharlach“ findet sich im hämatologischen Teil der Arbeit.

Sehr große Ähnlichkeit mit Drüsenfieber bietet das „zweite Kranksein“ beim Scharlach, wo plötzlich unter neuem Fieber neben Halsadenitiden auch mehr oder weniger universelle Drüsenschwellungen erscheinen. Das Blut zeigt in diesem Stadium oft eine recht ausgesprochene Lymphocytose. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese, dem vorhergegangenen Exantherm, der Schuppung, die noch niemals beim Drüsenfieber vorgekommen ist.

c) Der Differentialdiagnose gegen das *Dreitagesfieberexantherm* widmet nur GLANZMANN eine Besprechung. Diese nur in kleinen Epidemien auftretende Infektionskrankheit befällt ausschließlich Säuglinge und Kleinkinder. Schwellungen der regionären Halsdrüsen in den Abfuhrwegen der entzündlich veränderten Nasenrachenschleimhaut kommen vor, niemals aber eine universelle Adenie oder ein Milztumor. Die Krankheit hat einen typischen Verlauf mit kurzdauerndem Fieber, nach dessen Abfall das Exantherm erscheint, worauf rasch alle Symptome schwinden. Auch der Blutbefund mit seiner recht hochgradigen Leukopenie (3000—6000 Leukocyten) ist genügend scharf von dem beim Drüsenfieber unterschieden. Die Lymphocytose ist dabei sehr hochgradig, 80—90%, wobei die kleinen, normalen Formen immer überwiegen und jugendliche, plasmazellige Typen nur vereinzelt auftreten.

3. Differentialdiagnose bei anginösen Formen.

Ob es sich im Falle einer Angina um eine primäre Halsentzündung mit Drüsenschwellungen, oder um eine Komplikation im Verlaufe eines Drüsenfiebers

handelt, kann durch folgende Erwägungen entschieden werden. Lymphdrüenschwellungen sind bei der gewöhnlichen Angina meist geringfügig; affiziert werden immer nur die in den Abflüßwegen gelegenen Lymphknoten, die angulären und oberen Cervicaldrüsen. Die Adenitis erscheint nach der Angina. Ein Milztumor gehört nicht zum Bilde einer gewöhnlichen Halsentzündung.

Für Drüsenfieber spricht der Nachweis von universellen Lymphdrüenschwellungen, fernab vom Krankheitsherde, der Milztumor und besonders die Tatsache, daß die Patienten schon tagelang krank waren, fieberten und Drüenschwellungen hatten, ehe die Angina auftrat.

Im Zweifelsfalle wird die Blutuntersuchung die Entscheidung bringen. Bei den Kokkenanginen besteht eine polynucleare Leukocytose. Systematische Blutuntersuchungen bei Anginen mit Berücksichtigung der Art des Erregers und der Schwere des Krankheitsverlaufes fehlen zwar leider noch immer, doch sind unsere Kenntnisse genügend, um sagen zu können, daß *ein dauernd lymphomononucleares Blutbild bei den gewöhnlichen Anginen nicht vorkommt.*

Die *pseudomembranösen, diphtheroiden* Formen der Drüsenfieberangina sind rein klinisch oft kaum von echter Diphtherie zu unterscheiden. Wenn auf den Diphtheriestationen systematisch Blutuntersuchungen gemacht würden, dürfte sich mancher Fall als sporadisches Drüsenfieber erweisen. Der Rachenaspekt kann bei beiden Krankheiten sehr ähnlich sein. Doch gibt es, wie erfahrene Beobachter berichten, gewisse Nuancen im klinischen Bilde, die zur richtigen Diagnose verhelfen können.

KÖNIGSBERGER meint, daß die Beurteilung des Allgemeinbefindens ein brauchbares Kriterium bietet. In allen seinen Fällen fiel das Mißverhältnis zwischen den ausgedehnten Rachenveränderungen und dem wenig gestörten Allgemeinbefinden auf. Hochgradige Blässe und starke Hinfälligkeit gehören zur Diphtherie, aber nicht zum Bilde der lymphatischen Angina. Auch DEUSSING weist darauf hin, daß seine Fälle von lymphatischer Angina nach dem Grade der Allgemeinstörungen als lokale Erkrankungen imponierten und nicht als Allgemeininfektionen. GLANZMANN meint, daß die auffallend glatte, fast spiegelnde Oberfläche der Beläge für Drüsenfieber charakteristisch sei.

Die *bakteriologische Untersuchung* ergibt bei der Drüsenfieberangina ein Fehlen der KLEBS-LÖFFLERSchen Bacillen im Abstrich und in der Kultur; dies Versagen kommt aber gelegentlich auch bei der echten Diphtherie vor. Noch schwieriger wird das Problem, wenn sich im Rachenbelag diphtheroide Stäbchen finden, deren Virulenz erst durch den Tierversuch zu erweisen wäre. Sehr wertvoll für die Diagnose ist die Art der Drüenschwellungen und der Zeitpunkt ihres Auftretens. Bei Diphtherie bleibt die Drüsenaffektion meist lokal, selbst bei den schwersten Formen, wo sich mächtige Tumoren mit Periadentitis und ausgebreitetem Hautödem entwickeln. Diese Drüsen entstehen gleichzeitig mit den Belägen oder wenige Tage später.

Beim Drüsenfieber hingegen geht die Lymphadenitis der Rachenaffektion voran. Schon tagelang sind Lymphdrüenschwellungen nachweisbar, deren Größe und Ausbreitung in gar keinem Verhältnis zur Geringfügigkeit der primären katarrhalischen Rachenläsion steht; im Stadium der diphtheroiden Entzündung sind meist schon Lymphknoten in der Achselhöhle und Leistenbeuge zu finden, was bei Diphtherie überhaupt nicht vorkommt. Auch CHEVALLIER

legt auf die Entwicklung in zwei Etappen besonderen Wert; zuerst das Stadium der allgemeinen Adenopathie und dann erst das der pseudomembranösen Angina.

KÖNIGSBERGER macht ferner darauf aufmerksam, daß der *Harnbefund* ein Wegweiser zur Diagnose sein kann. In allen seinen Fällen von lymphatischer Angina war der Urin stets normal, während er bei Diphtherien, die klinisch ein analog schweres Krankheitsbild mit Drüsen- und Milzschwellung boten, von Anfang an eine Nierenschädigung fand, die sich in Albuminurie, Leukocyturie und Zylindrurie manifestierte.

Die Entscheidung bringt der *Blutbefund*. Bei Diphtherie besteht eine Polynucleose (NAEGELI, HIRSCHFELD, TARNOW) mit Linksverschiebung bis zu Myelocyten in ernsten Fällen. Nur ausnahmsweise, bei schweren Formen, hat man Vermehrung der Lymphocyten und Monocyten beobachtet. Auch die Hämatologie der Diphtherie bedarf dringend einer neuerlichen Bearbeitung. Immerhin kann man nach allen hämatologischen Erfahrungen sagen, daß eine höhergradige Lymphomonocytose bei der diphtheroiden Drüsenfieberangina, aber nicht bei der echten Diphtherie vorkommt. DEUSSING betont ausdrücklich, „daß die diphtheritische Infektion zur Auslösung lymphatischer Reaktionen in keiner Weise befähigt zu sein scheint“. Jedesmal fand er streng neutrophile Reaktion, sowohl bei normalen Individuen als bei Lymphatikern, sowohl bei lokalisierten als bei schwer toxischen oder septischen Diphtherien. *Die neutrophile Leukocytose bei Diphtherie ist so stetig, daß sie als differentialdiagnostisches Moment verwendet werden kann.* Zweimal sah DEUSSING bei Kindern nach Ablauf einer lymphatischen Angina echte Diphtherie eintreten und in beiden Fällen war dies von ausgesprochener neutrophiler Blutreaktion begleitet, wobei „jede Erinnerung an die kurz vorhergegangene Reizung des lymphatischen Gewebes verwischt war“. Ähnlich, nur weniger präzis, äußert sich KÖNIGSBERGER. Er hält das Auftreten von Monocyten bei schweren Diphtherien für ein extrem seltenes Vorkommen und sagt, daß man bei Lymphomonocytenergebnissen von über 40% die Diagnose Diphtherie ablehnen kann.

Von den Monocytenanginen, Anginen mit lymphatischer oder mononuclearer Reaktion usw. erscheint ein kleiner Teil unter dem klinischen Bilde einer *Plaut-Vincent Angina*. Der rein ulceröse Typus ist selten, der pseudomembranöse häufiger, und gleicht völlig der eben beschriebenen diphtheroiden Form. *Bacterium fusiforme* in Gemeinschaft mit der *Spirochaete dentium* wird bei diesen Fällen in Abstrichpräparaten immer reichlich gefunden. Nur die Überwertung der bakteriologischen Befunde gegenüber den anderen klinischen Zeichen hat das Problem kompliziert, indem man dieser fusospirillären Bacillenassoziation eine ätiologische Bedeutung beigemessen hat.

Mumps. Die Differentialdiagnose gegen Parotitis spielte in den Arbeiten früherer Jahre eine wichtige Rolle. Ein mumpsartiges Bild kann zustande kommen, wenn sich die präaurikulären oder angulären Lymphdrüsen mit einem starken periglandulären Ödem umgeben. Ebenso kann die Vergrößerung der am Unterkieferrand gelegenen oberflächlichen Submaxillardrüse eine Parotischwellung imitieren. KARGER führt als differentialdiagnostische Momente an: Infiltrate oder Drüsen in der Tiefe des Kieferwinkels sprechen gegen Mumps, das gleichzeitige Befallensein der Submaxillaris dafür. Blutpunkte an der Wangenschleimhaut um die Mündung des Ausführungsganges sind inkonstant

und nicht verwertbar. Bei der Parotitis bestehen mehr Kaubeschwerden, beim Drüsenfieber mehr Druckschmerzhaftigkeit. Für Drüsenfieber spricht neben epidemiologischen Momenten die vorausgegangene oder gleichzeitig noch vorhandene allgemeine Lymphdrüenschwellung, der Milztumor, eine besondere Conjunctivitis oder Stomatitis und vor allem das charakteristische Blutbild. Bei der Parotitis epidemica fehlt die Polyadenie und Milzschwellung; die Blutuntersuchung ergibt normale oder etwas leukopenische Werte, an der Lymphocytenvermehrung sind hauptsächlich die kleinen typischen Elemente beteiligt.

4. Differentialdiagnose gegen chronische Infektionen.

1. Tuberkulose. Aus der Polymorphie der Symptome bei beiden Krankheiten ergibt sich, daß in allen Stadien des Drüsenfiebers und bei den verschiedensten Verlaufsvarianten auch die Möglichkeit auftaucht an eine Erscheinungsform der Tuberkulose zu denken. Dazu kommt noch, daß man bei Kindern von vornherein geneigt ist, bei jedem unklaren Fieberzustand der von Drüenschwellungen begleitet ist, Tuberkulose in Erwägung zu ziehen.

Im akuten Stadium, bei septisch-toxischem Beginn, könnte auch einmal der Gedanke an *Milartuberkulose* auftauchen. Abgesehen davon, daß bei Drüsenfieber die Tuberkulosevorgeschichte fehlt, bietet die Miliartuberkulose doch ein ganz anderes Bild: Dyspnoe und Cyanose sind frühzeitig vorhanden, das Allgemeinbefinden zeigt progrediente Verschlechterung, die Abmagerung wird bald hochgradig. Dies alles kommt beim Drüsenfieber nicht vor; selbst bei schwerstem Verlauf bleibt der Ernährungszustand immer gut, Cyanose und Dyspnoe hat man nie beobachtet.

In den Mitteilungen aus früherer Zeit spielten die Erwägungen eine große Rolle, inwieweit sich die Halslymphdrüsen beim Drüsenfieber von den *tuberkulösen Lymphomen* unterscheiden. In den letzten Jahren stand diese Frage kaum mehr in Diskussion. Tuberkulöse Lymphome entstehen ganz langsam, wachsen zu Kugelform an, sind immer hart, gar nicht schmerzhaft. Im weiteren Verlaufe bilden sich Gruppen von Drüsen, die untereinander verbacken und bei der Palpation nicht von einander abgrenzbar sind.

Dieser chronische Verlauf ist ganz anders als beim Drüsenfieber. In jenen seltenen Fällen, wo sich die Lymphadenitiden ganz allmählich entwickeln, oder wo nach dem Abklingen des akuten Stadiums Halslymphome lange nicht verschwinden wollen, kann bei gefährdeten Kindern der Verdacht auf eine tuberkulöse Genese der Drüsen auftauchen. Hier sind außer den beschriebenen Unterscheidungsmerkmalen auch die Tuberkulinproben zur Entscheidung heranzuziehen.

2. Lues. Es gibt ein Stadium im Verlaufe des Drüsenfiebers, wo sogar Lues in Frage kommen kann. Dies ist der Fall bei den seltenen, dauernd fieberlos verlaufenden Formen, wo sich allmählich eine indolente Mikropolyadenie und ein harter Milztumor entwickelt. Durch polymorphe, schwer zu deutende Exantheme kann der Verdacht auf Lues noch verstärkt werden. Ein weiterer Anlaß zu diagnostischen Überlegungen kann notwendig werden, wenn bei apthoiden oder ulcerösen Stomatitiden die Wa.R. zweifelhaft oder sogar zeitweise positiv ausfällt. Schließlich kann auch eine Angina in ulceröser Form einem Primäraffekt ähnlich sehen.

Wieder muß man sagen, daß dies alles theoretische Konstruktionen sind, daß eine Differentialdiagnose gegen Lues kaum jemals ernstlich in Frage kommt. Im Kindesalter weist schon die Anamnese den richtigen Weg.

Die Zahl der Fälle, wo im Verlaufe des Drüsenfiebers die Wa.R. vorübergehend positiv wurde, ist nicht mehr so klein, daß man sich mit der Annahme einer zufälligen Koinzidenz zufrieden geben könnte. PARKES WEBER und BODE widmen dieser Frage eine eigene Publikation. Gleiche Beobachtungen haben RAVAUT, CHEVALLIER, LEHNDORFF, LÖHE-ROSENFELD gemacht. Eine Erklärung steht noch aus; wir könnten annehmen, daß das Drüsenfiebertivirus, das der *Spirochaeta pallida* auch darin gleicht, daß es eine besondere Affinität zum Lymphgewebe hat, die gleichen Veränderungen wie der Lueserreger im Eiweiß- und Lipoidbestand des Serums hervorruft, die dann die Komplementablenkungsreaktionen ergeben.

5. Differentialdiagnose bei der thorakalen Form.

Das Hervortreten von Krankheitszeichen von seiten des Respirationstraktes gibt gar nicht selten den Anlaß zu diagnostischen Erwägungen. Bei der thorakalen Form des Drüsenfiebers besteht eine Schwellung der peribronchialen, perihilösen und mediastinalen Lymphdrüsen und vielleicht auch eine entzündliche Reizung des submukösen Adenoidgewebes der Kehlkopf und Bronchialschleimhaut. Die Folgen davon sind eigenartige, intensive, spastische Hustenanfälle. Dieser „*Drüsenhusten*“ gleicht in den wesentlichen Zügen selbstverständlich den Hustenanfällen aus anderer Ätiologie: dem durch eine tuberkulöse oder auch nichtspezifische Hilusdrüsenaffektion bedingten Krampfhusten und dem echten Keuchhusten.

Die Unterscheidung zwischen *Pertussis* und coqueluchoidem Husten bei der thorakalen Form des Drüsenfiebers bietet meistens keine besonderen Schwierigkeiten. Vor allem fehlt beim Drüsenfieber die typische Keuchhustenanamnese, es gibt kein katarrhalisches Stadium; der Husten ist wohl spastisch, zeigt auch den Stakkatorhythmus, aber die Attacke schließt ohne das Aufziehen und meist ohne Erbrechen. Die für Keuchhusten typische Wiederholung des Anfalles, die Reprise, bleibt aus. Es fehlt ferner der cyclische Verlauf wie beim echten Keuchhusten. Der Drüsenfieberhusten ist jeden Tag anders; manchmal treten nur einige Hustenparoxysmen am Tage oder in der Nacht auf; dann kommen Perioden fortgesetzten unstillbaren, quälenden Reizhustens, der plötzlich ohne therapeutische Beeinflussung seinen krampfhaften Charakter verliert. GLANZMANN führt dieses launenhafte Verhalten auf ein rasches An- und Abschwellen bronchialer und mediastinaler Drüsengruppen zurück. Schließlich ist auch der Umstand zur Diagnose zu verwenden, daß der Drüsenfieberkrampfhusten viel weniger lang dauert als der echte Keuchhusten. Auch bei dieser Verlaufsform ist das Symptom der Polyadenie richtunggebend. Der Nachweis universeller Drüsen-schwellungen spricht ebenso wie das Erscheinen eines Milztumors gegen Keuchhusten. Der *Blutbefund* bringt nicht sogleich die Entscheidung. Auch das Keuchhustenblutbild ist durch eine beträchtliche Lymphocytose ausgezeichnet, die wohl in den meisten Fällen nur aus einer Vermehrung der kleinen Lymphocyten besteht, gelegentlich aber auch mit reichlichen Jugendformen, mit breitleibigen azurgranulierten Lymphocyten und plasmazelligen Elementen einhergehen kann, wie Beobachtungen von ZIEGLER und von FRANK zeigen. Solche besonders

atypische Blutbilder sind selten und bei einzelnen Fällen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß zu einem Keuchhusten ein Drüsenfieber als zweite Infektionskrankheit hinzugekommen ist.

Gelegentlich einmal kann auch die thorakale Form des Drüsenfiebers schleichend beginnen, protrahiert verlaufen und dadurch das Bild einer *tuberkulösen Hilusdrüsenaffektion* imitieren, was zu sehr interessanten diagnostischen Erwägungen Anlaß gibt. Es sind schon eine Anzahl von Fällen bekannt geworden, wo sich ohne ein besonders auffallendes Initialstadium intrathorakale Drüsenanschwellungen entwickelten; die äußeren Drüsen bleiben klein und unscheinbar, das Fieber niedrig. Es resultiert dann ein Krankheitsbild, wo ein quälender Reizhusten die Situation beherrscht. Dauert dies eine Weile an, so wird die Diagnose, namentlich wenn es sich um ein blasses, mageres, asthenisches Kind handelt, auf eine tuberkulöse Hilusaffektion hingedrängt. Unregelmäßige, geringe Temperaturerhöhungen sind geeignet diese Annahme ebenso zu steigern, wie der Nachweis von Drüsenanschwellungen am Halse; ein kleiner Milztumor spricht nicht dagegen. Zeigt das Röntgenbild irgendwelche Schatten und Streifen, so ist man, namentlich bei Großstadtkindern, sehr rasch geneigt Bronchialdrüsentuberkulose zu konstatieren, eine Diagnose, die bedeutungsvolle Konsequenzen für das Kind hat. Die Frage nach der Diagnose der *nichttuberkulösen Hilusdrüsenaffektionen* ist nicht konstruiert. Jeder Pädiater hat Fälle gesehen, wo Kinder immer wieder durch lange Zeiträume Perioden von quälendem nächtlichen Reizhusten hatten, der jeder Therapie trotzte, die gelegentlich abends leicht subfebril waren, wo die Röntgenuntersuchung irgendwelche Drüsen Schatten nachwies, wo aber die wiederholt angestellten Tuberkulinproben stets negativ ausfielen. Vielleicht ist mancher unklare Fall, den man „Reizhusten bei exsudativen Kindern“ oder „Tussis nervosa“ nannte, eine thorakale Form des Drüsenfiebers. Blutuntersuchungen sind ja nicht gemacht worden.

6. Differentialdiagnose bei der abdominalen Form.

Bei diesem Verlaufstyp ergeben sich die merkwürdigsten klinischen Bilder und stellen den Arzt vor die schwierigsten diagnostischen Probleme: hier heißt es oft in kürzester Zeit die Entscheidung zu treffen, ob ein Kind dem Messer des Chirurgen überantwortet werden soll. So sehr können bei einer mesenterialen Drüsenfieberadenopathie die abdominalen Schmerzanfälle einem appendizitischen Anfall gleichen, daß man selbst bei lymphocytärem Blutbefund nicht mit der Operation zu zögern wagt. Die Hauptsymptome, Fieber, intensive, anfallsweise, kolikartig auftretende Leibschmerzen, die in die rechte Unterbauchgegend lokalisiert werden und wiederholtes Erbrechen sind die Hauptsymptome beider Affektionen. Es wird angegeben, daß beim Abdominaltyp des Drüsenfiebers die Lokalisation des Druckschmerzes nicht so scharf ist, daß nicht der MCBURNEYSche Punkt besonders empfindlich ist, sondern eigentlich eine diffuse Schmerzhaftigkeit des Abdomens besteht, daß die Schmerzpunkte wechseln. Es wird ferner angegeben, daß zwischen zwei Schmerzattacken das Allgemeinbefinden der Kinder oft auffallend wenig gestört ist; doch kann man solches sicherlich auch bei einer echten Blinddarmenzündung beobachten. Facies abdominalis und auffällige Pulsbeschleunigung fehlen beim Drüsenfieber. Im

frühesten Stadium, ehe noch die Lymphdrüsen allgemein geworden sind, kann ein Pharynxkatarrh mit lokalen Halsdrüsen weder für noch gegen die Annahme einer Appendizitis entscheiden. GLANZMANN meint, daß ein deutlicher Milztumor oder eine Leberschwellung frühzeitig auf die richtige Fährte weisen können; auch dies sind keine entscheidenden Symptome. So bleibt nur noch der Blutbefund. Selbst wenn das Drüsenfieberblutbild beim Einsetzen der Krankheit noch wenig ausgeprägt ist, kann es doch zur richtigen Diagnose führen. Auch bei normaler Gesamtzahl der Leukocyten werden abnorme Lymphocyten mit Kern- und Plasmaatypien, plasmazellige Elemente auffallend sein. Wenigstens qualitativ macht das Blut den Eindruck eines lymphocytären Reizzustandes, während die Appendizitis immer mit einer linksverschobenen Polynucleose einhergeht.

Die ganze Frage der „Pseudoappendicitis“, die von den Chirurgen lebhaft diskutiert wird, verdiente auch von den Pädiatern unter Heranziehung genauer hämatologischer Untersuchungen neu studiert zu werden.

Bei chronischem Verlaufe der abdominalen Drüsenfieberform, die besonders gerne Neigung zu Repriseu zeigt, kommen zwei andere, in ihrer Pathogenese gleichfalls noch nicht geklärte Affektionen in Betracht: die *rezidivierenden Nabelkoliken* und die *Lymphadenopathia meseraica*.

Die ersteren wurden bisher als Koliken angesehen, die bei vasoneurotischen oder neuropathischen Kindern sich in intensiven periumbilikalen Schmerzanfällen äußern.

Die zweite Form ist die von einigen Chirurgen beschriebene, von den Kinderärzten noch wenig gekannte *Lymphadenopathia meseraica*. Nach HEUSSER, GULEKE, PETERMANN ist das Bild etwa folgendes: Es sind blasse, leicht erregbare Kinder, bei denen periodisch spontan Schmerzen im Bauche auftreten, die in den Bereich des Nabels und in den rechten Unterbauch lokalisiert werden, gewöhnlich etwas höher und medial vom MCBURNEYSchen Punkt. Es besteht meist keine reflektorische Muskelspannung, manchmal kann man in der Tiefe die geschwollenen Drüsengruppen palpieren. Temperatur normal, gelegentlich subfebril. Die Anfälle treten unabhängig von Erkältungen, Diätfehlern usw. auf, können gelegentlich leichte Kollapszustände zur Folge haben, so daß die Kinder aus der Schule nach Hause geschickt werden. Bei der Operation findet man einen normalen Wurmfortsatz und zahlreiche Drüsen im Mesenterium.

Die *Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen* kommt wohl kaum zur diagnostischen Erwägung, obwohl dies in einigen Arbeiten diskutiert wird. Sie ist ein ausgesprochen chronisches Leiden, geht mit progredienter Anämie und fortschreitende Reduktion des Ernährungszustandes einher, verläuft mit Meteorismus und Ascites. Sie zeigt im klinischen Aspekt wirklich nicht viel Gemeinsames mit der gutartigen akuten Infektionskrankheit Drüsenfieber.

VII. Prognose und Therapie.

Die Prognose des Drüsenfiebers ist absolut und immer günstig. Man stirbt nicht an dieser Krankheit und die wenigen Todesfälle, die in der Literatur bekannt sind, stammen fast ausnahmslos aus vorhämatologischer Zeit und

ihre Zugehörigkeit zum Drüsenfieber ist nicht erwiesen. Es ist natürlich denkbar, daß sich einmal aus einer membranösen oder ulcerösen Angina schwere Folgezustände entwickeln, wie Drüsenvereiterung, Sepsis, Empyem, die zum Tode führen. Daß die gelegentlich auftretende Nierenentzündung einmal bösartig verläuft, ist noch nicht beobachtet worden. Nach allen vorliegenden Erfahrungen hinterläßt das Drüsenfieber keine Prädestination für spätere anderweitige Erkrankungen, erzeugt keine Schwächung des Organismus oder Herabsetzung des allgemeinen Immunitätszustandes. Die Prognose ist also günstig zu stellen, freilich erst in dem Moment, wo man die Diagnose gemacht hat. Man sei daher in den ersten Tagen vorsichtig und zurückhaltend mit der Voraussage, vermeide es den Verdacht auf Typhus, Sepsis, Diphtherie oder gar Leukämie auszusprechen und verhalte sich zuwartend. Ist durch die Beobachtung des Verlaufes und durch die Blutbefunde die Diagnose Drüsenfieber festgestellt, dann hat man das Recht, eine günstige Voraussage zu stellen und die Pflicht, beruhigend zu wirken. Freilich, über die Dauer der Krankheit, speziell darüber wie lange die Drüsen und die Milz vergrößert bleiben werden, läßt sich gar nichts Bestimmtes aussagen. Es besteht kein Parallelismus zwischen der Art des Beginnes und der Dauer und Schwere der Krankheit. Stürmisch, hochfieberhaft, mit schweren Allgemeinerscheinungen einsetzende Fälle können in wenigen Tagen in volle Genesung übergehen, andererseits solche, die mit kaum merkbaren Störungen der Gesundheit einsetzen, sich wochen- und monatelang hinziehen. Eine Voraussage, ob und wie oft Relapse eintreten werden, ist gleichfalls nicht möglich.

Auch aus der Art der Blutveränderung kann man keine Vorhersage über die Schwere und Dauer der Krankheit machen. Es besteht auch hier kein Parallelismus. GLANZMANN schreibt: „Ich habe in zahlreichen Fällen den Eindruck gewonnen, daß die Krankheit um so leichter und schneller überwunden wird, je ausgeprägter von Anfang an die pathologische Mononucleose war, während in schweren protrahiert fiebernden Verlaufsformen die Mononucleose sich nur zögernd entwickelte.“

Es ist schließlich noch die Frage nach dem späteren Schicksal der Drüsenfieberkranken zu beantworten. Namentlich bei den Fällen mit schwerer Angina und leukämoidem Blutbild wurden wiederholt Bedenken geäußert, ob es sich nicht nur um scheinbare Heilungen handelt, um die ersten Zeichen oder um eine Intermission eines leukämischen Prozesses, der vielleicht nach jahrelanger Latenz aufflammen und zum tödlichen Ende führen könnte. Die Aufforderung, die JAGIĆ kürzlich wieder anläßlich der Demonstration des Falles VOGL ausgesprochen hat, das Schicksal der Patienten weiter zu verfolgen und später wieder zu berichten, erscheint berechtigt. Aus äußeren Gründen ist die Zahl der Fälle, die man jahrelang nach überstandenen Drüsenfieber wieder zu kontrollieren Gelegenheit hat, noch gering. Aber immerhin gibt es schon Patienten, die nach Jahrzehnten sich vollster Gesundheit erfreuen. Einer der berühmten TÜRKschen Fälle, dem man 1907 das baldige Ende an akuter Leukämie vorausgesagt hat, ist derzeit ein hoher Ministerialbeamter in Wien, der Fall SCHMIDTHEINY 1, der 1915 als 34jähriger Arzt eine schwere lymphatische Reaktion durchgemacht hat, ist Leiter eines Krankenhauses in der Schweiz. BALDRIDGE konstatierte Gesundheit eines seiner Fälle nach 7 Jahren, BASS und HERMANN nach 6 Jahren.

Prophylaxe.

Das Drüsenfieber ist eine Infektionskrankheit und es müßten eigentlich dieselben Maßnahmen im Hinblick auf Isolierung und Vorbeugung getroffen werden, wie bei anderen Infektionen. Bei der ausgesprochenen Gutartigkeit der Erkrankung scheint dies überflüssig und wird auch in der Praxis kaum durchführbar sein, da man doch bei einer gefahrlosen Affektion, die ohne bedrohliche Symptome einhergeht und keine Nachkrankheiten befürchten läßt, den Zwang einer langdauernden Isolierung, sei es in der Familie, sei es im Spital, nicht durchführen kann. Da wir nicht wissen, auf welchem Weg der Erreger übertragen wird, ob von Mensch zu Mensch, ob durch Nahrungsmittel, durch Insekten usw. sind Schutzmaßnahmen auch gar nicht möglich. Eine Prophylaxe scheint auch so lange wirkungslos, als es unbekannt ist, ob die Patienten schon im Prodromalstadium infektiös sind und wie lange nach erfolgter klinischer Heilung sie es bleiben. GLANZMANN glaubt, man müsse eine Isolierung von etwa 3—5 Wochen, ähnlich wie beim Scharlach, fordern. TIDY meint nach den Erfahrungen bei der letzten Epidemie in London, die Patienten seien erst dann nicht mehr ansteckungsfähig, wenn die Temperatur eine Woche lang normal geblieben, der Rachen ganz rein, die Drüsen zum größten Teil geschwunden und nicht mehr empfindlich sind.

Therapie.

Solange wir nichts über den Erreger wissen, kann von einer *ätiologischen* Therapie keine Rede sein. Bei der ausgesprochenen Tendenz zur spontanen Ausheilung erscheint es zwecklos, schwer eingreifende Medikamente zu verschreiben oder für den Patienten unangenehme Prozeduren vorzunehmen. Die Zahl der vorgeschlagenen Medikamente und Behandlungsmethoden ist sehr groß. Das älteste und am häufigsten verordnete Präparat ist das Chinin. Man gibt entweder Chinin als solches oder die besser schmeckenden Präparate Euchinin oder Aristochin, in den dem Alter entsprechenden Dosen oder verordnet eine Kombination mit Pyramidon als Suppositorium.

Chinin. hydrobrom.	0,1
Pyramidon	0,02—0,1
Butyr, cacao	1,0

ein- bis zweimal täglich nach vorhergegangenem Reinigungsklyisma.

Die sonstige Behandlung hat sich nur symptomatisch auf Linderung der Beschwerden zu beschränken und weiterhin nach Möglichkeit Superinfektionen zu verhüten. Bettruhe ist für die Dauer des Fiebers und allgemeinen Schwächezustandes notwendig, selbstverständlich auch während einer komplizierenden Angina, aber sicher nicht für die ganze Zeit, wo noch Drüsenschwellungen, eine kleine Milzvergrößerung oder Blutveränderungen nachweisbar sind. Besondere diätetische Maßnahmen erscheinen nicht nötig. Eine eingehende Besprechung der Behandlung des Schnupfens oder der Pharyngitis erübrigt sich. HEUBNER hat im Beginne der Erkrankung Schwitzprozeduren mit Aspirin empfohlen. SCHULTZ lobt das Gardan als Antipyreticum und empfiehlt neuerlich Solutio Fowleri im Fieberstadium der lymphoidzelligen Angina. Zur Nasendesinfektion wird Instillation von 3%iger Kollargollösung oder 1/2%iger Suprareninlösung empfohlen, bei älteren Kindern Campheröl oder Eucalyptusöl.

Die Angina wird in der gewöhnlichen Weise mit Gurgelwässern behandelt. Bei den schweren pseudodiphtheroiden Formen hat SCHULTZ Pinselung mit 5%iger Chromsäure empfohlen, bei fusospirillärer Infektion Pinselung der Mandelgeschwüre mit Neosalvarsan 0,15 auf 10,0 Glycerin, was auch nach den Erfahrungen von CHEVALLIER, FRIEDEMANN und ZIKOWSKY günstig wirkt. CHEVALLIER berichtet über Lokalbehandlung mit Methylviolett. ELKELES sah günstige Einwirkung auf die Angina durch Sublimat. Er gibt 12 Tropfen einer 1%igen Sublimatlösung auf ein Glas Wasser pro Tag. Mit Rücksicht auf die gelegentlich beim Drüsenfieber vorkommende Hämaturie und Nephritis kann die Verordnung von Sublimat—zumindest bei Kindern—nicht empfohlen werden. Sehr häufig werden die schwer anginösen Formen als Diphtherie diagnostiziert und die Patienten erhalten, sowohl in der Privatpraxis als im Spitale, Heilseruminjektionen. Solche wirken in diesem Falle natürlich nicht spezifisch, sondern wie parenterale Eiweißinjektionen, und zwar sehr günstig. In gleicher Art wirksam sind Milchinjektionen (ARNETH), die manchmal zur raschen Reinigung der Tonsillengeschwüre und Verkleinerung der Drüsenschwellungen beitragen. Von manchen Autoren wird die gute Wirkung von Omnadin oder Yatren-Casein-Injektionen besonders gerühmt. Drüsenschwellungen, die besonders hartnäckig sind, wo bereits Vereiterung gefürchtet wird, resorbieren sich rasch nach einigen Einspritzungen. Dosierung: Bei Kindern bis zu 2 Jahren 0,2—0,3, bis zu 6 Jahren 0,3—0,5, älteren Kindern 1,0 ccm; 1—3 Injektionen genügen. Es tritt zunächst eine Herdreaktion in den Drüsen auf, dann rascher Rückgang des periglandulären Ödems. Die Drüsenschwellungen erfordern nur dann eine Behandlung, wenn sie schmerzhaft sind, und hier genügen meist Umschläge mit Burow, Borwasser oder Antiphlogistin. Bestrahlungen mit der Ultrarotlampe haben oft ein rasches Nachlassen der Schmerzhaftigkeit zur Folge. Bleiben nach Ablauf des akuten Stadiums Drüsenvergrößerungen am Halse nachweisbar, so ist das beste Mittel nach allen Erfahrungen der letzten Jahre Bestrahlungen mit der Quarzlampe. Selbst bei großen Drüsentumoren, schmerzhafter Peradenitis haben Höhensonnenbestrahlungen raschen Rückgang der Drüsenschwellungen zur Folge. Therapeutische Röntgenbestrahlung erscheint nicht nötig. In einem schwer septischen Falle wurden von HARTWICH Bluttransfusionen gemacht und die langen Röhrenknochen mehrmals mit Röntgenstrahlen in Reizdosen bestrahlt. Auch TERBRÜGGEN hat raschen Rückgang aller Symptome und Beschwerden nach intramuskulären Injektionen von Elternblut gesehen.

Kommt es einmal zur Vereiterung, so warte man völlige Reifung ab, weil man dann mit kleinsten punktförmigen Incisionen auskommt, die keine Narben zur Folge haben. Bei den thorakalen Formen sind Narkotica zur Bekämpfung des quälenden Reizhustens geeignet und man wird hier im allgemeinen dieselben Mittel anwenden wie beim Keuchhusten. Bei der abdominalen Form wird man neben diätetischen Maßnahmen zur Linderung der Spasmen und Koliken Extractum Belladonnae mit guter Wirkung gebrauchen. Eventuelle Komplikationen wie Ikterus oder Nephritis sind nach den bekannten Regeln zu behandeln. Die nach eingetretener Heilung sehr selten einmal zurückbleibende Anämie oder allgemeine Schwäche werden durch Anwendung tonischer Mittel, Eisen, Arsen, Höhensonne stets in kurzer Zeit schwinden.

VIII. Nomenklatur.

Es gibt wohl kaum eine zweite Krankheit, für die im Laufe der Jahre so viele, ganz verschiedenartige Namen erfunden wurden. Darin liegt auch ein Grund, daß man sich so gar nicht einigen und verständigen konnte. Der in der deutschen Literatur lange Zeit gebrauchte Ausdruck „*lymphatische Reaktion*“ muß unbedingt fallen gelassen werden von dem Momente an, wo man zur Überzeugung gekommen ist, daß hier eine *Krankheit* vorliegt und nicht eine Reaktion. Ebenso müssen alle Namen abgelehnt werden, wo Angina das Hauptwort ist, da wir in der Angina nur ein gelegentliches, wohl sehr auffallendes, aber *nicht obligates Symptom* sehen. Wir zitieren SCHULTZ und BAEDER: „Monocytenangina“, KÖNIGSBERGER: „Lymphatische Angina“, PREUSS: „Angina mit akuter Lymphoblastose“, DEUSSING: „Angina mit lymphatischer Reaktion“, SCHULTZ und MIRICH: „Plasmacelluläre lymphoidzellige Anginen“, HOPMANN: „Angina mit akuter infektiöser Stammzellenvermehrung“ usw. Gleichfalls für nicht geeignet halten wir jene Namen, die die Blutalteration in den Vordergrund stellen. TÜRK: „Akute sublymphämische Lymphomatose“, CROSS: „Akute benigne Leukämie“, BLOEDORN und HOUGHTON: „Akute benigne Lymphoblastose“, DOWNEY und MC KINLEY: „Akute Lymphadenose“. Die in der angelsächsischen Literatur vielfach verwendete Bezeichnung „*Infectious mononucleosis*“, für die gelegentlich von deutschen Autoren die Übersetzung „infektiöse Mononucleose“ gebraucht wird, scheint nicht geeignet. Sie ist nicht ganz korrekt und kann zu Mißverständnissen Anlaß geben; denn einerseits besteht beim Drüsenfieber keine Monocytenvermehrung und andererseits bedeutet das Wort „Mononucleose“ in Amerika vielfach etwas anderes als in Europa. Aber auch aus einer prinzipiellen Erwägung ist die Bezeichnung Mononucleose abzulehnen, da sie die Auffassung zulassen könnte, als ob es sich um eine Art „mononuclearer Reaktion“ bei Infekten handeln könnte. Die von CHEVALLIER vorgeschlagene deskriptive Bezeichnung „*Adénolymphoidite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose*“ ist viel zu langatmig, um im klinischen Gebrauch Verwendung finden zu können. CHEVALLIER selbst betrachtet diese Namengebung als eine vorläufige bis zur Entdeckung des Erregers und meint, eigentlich sollte die Krankheit „*Maladie de PFEIFFER et TÜRK*“ heißen. Diese Kombination der Autornamen scheint uns unmöglich, da das Krankheitsbild, das wir heute als Drüsenfieber bezeichnen, von PFEIFFER als „Morbus“ und von TÜRK als „Reaktion“ angesehen wurde.

Es gibt nur eine prägnante Bezeichnung, die außerdem die beiden klinischen Zeichen treffend charakterisiert, und die ist das kurze Wort „*Drüsenfieber*“. *Drüsenfieber* dürfte auch am meisten Aussicht haben sich in die klinische Terminologie einzubürgern, da die gleiche Bezeichnung „*Glandular fever*“ in der angelsächsischen Literatur allgemein gebraucht wird. Aus Dankbarkeit für den ausgezeichneten Kliniker und Entdecker der Krankheit, aus dem Gefühl, ein Unrecht wieder gut zu machen, sollte man die wiederentdeckte Infektionskrankheit „*PFEIFFERSches Drüsenfieber*“ nennen. Dagegen bestehen aber einige Bedenken. Es ist aus vielerlei Gründen, vor allem aber infolge des Mangels hämatologischer Befunde nicht möglich zu wissen, ob das, was PFEIFFER gemeint hat, auch wirklich den gegenwärtigen Kriterien der Krankheit entspricht. Auch ist der Name „*PFEIFFERSches Drüsenfieber*“ durch vielerlei Umstände,

namentlich durch das Einbeziehen symptomatischer fieberhafter Lymphdrüsenaffektionen unklar geworden und sehr in Mißkredit gekommen. Die Bedenken, die CHEVALLIER gegen die Verwendung des Namens Drüsenfieber äußert, gehen dahin, daß erstens viele Autoren diese Bezeichnung, wenn auch mit Unrecht, für die konstitutionelle Adenopathie nach rezidivierender Adenoiditis rhinopharyngea gebraucht haben, daß es zweitens nicht sicher ist, ob alle Krankheiten, die durch passagere cervicale Drüsenanschwellungen und Fieber gekennzeichnet sind, zur PFEIFFERSchen Krankheit gehören und daß drittens die Identität des Drüsenfiebers der Kinder und der infektiösen Mononucleose bei Erwachsenen noch zur Diskussion steht. Auch WERNER SCHULTZ will die Bezeichnung „PFEIFFERSches Drüsenfieber“ für die infektiöse, epidemisch auftretende, anginalose Verlaufsform bei Kindern reservieren. So mag denn, um nicht einer Verständigung im Wege zu stehen, der Name PFEIFFER wegbleiben. Aber die Bezeichnung „*Drüsenfieber*“ muß bleiben, denn es gibt kein besseres Wort; denn die prominentesten klinischen Symptome sind *Lymphdrüsenanschwellungen* und *Fieber* und Drüsenfieber ist das Wort, das dies zum Ausdruck bringt. Es würde sich nur noch fragen, ob man nicht das dritte Kardinalsymptom, die Blutveränderung bei der Namengebung mitverwerten soll. GLANZMANN meint, daß wir die Wiedererweckung des Drüsenfiebers der Hämatologie verdanken und daß daher bei der Namengebung der Blutbefund unbedingt mitverwertet werden solle. Er schlägt den Ausdruck „*lymphämisches*“ oder noch korrekter „*lymphämoides Drüsenfieber*“ vor. Wir können uns diesem Vorschlag nicht anschließen, da es doch nicht gebräuchlich ist die Blutveränderung, und wäre sie auch noch so charakteristisch, bei der Namengebung mitzuverwerten. Will man schon die Krankheit durch ein Adjektiv schärfer charakterisieren, so könnte man das Wort „idiopathisch“ voransetzen, um das Primäre und die Selbständigkeit des Leidens besonders zu betonen (LEHNDORFF). Da es aber schon eine idiopathische Halslymphdrüsenentzündung gibt, die seinerzeit als selbständige Krankheit aufgestellt worden war und die zur Verwirrung in der Drüsenfieberfrage viel beigetragen hat, so mag auch diese Beifügung lieber wegfallen.

Es möge also die neu aufgestellte Infektionskrankheit einfach „*Drüsenfieber*“ (*Febris glandularis*) heißen.

Nachtrag bei der Korrektur. Discussion on glandular fever. Proc. roy. Soc. Med. **25**, 155 (1931). An der Aussprache beteiligten sich TIDY, BLAND, WILLIAMS, MILLS, PARKES, WEBER, MONCREFF u. a. Die sehr bemerkenswerten Ergebnisse konnten nicht mehr Berücksichtigung finden. Das Drüsenfieber wurde als eine selbständige Infektionskrankheit anerkannt.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Abderhalden, E. *156, 160, 171, 188, 192, 195, 213, 223, 275, 292, 305, 354, 371, 635, 693, 694.*
 Abegg, R. *275, 333.*
 Abel *275, 300, 319, 355, 356.*
 — A. *465, 527, 538.*
 — R. *465.*
 Abelin *109, 156, 165, 166, 177, 178, 181, 182, 187, 361.*
 Abelmann *215, 239.*
 Abramson *102.*
 Achard *2, 77, 377.*
 — Ch. *635.*
 Achelis *741, 747.*
 Acquafredda, G. *160.*
 Adams *157, 189.*
 Addis *92.*
 Addymann *278, 342.*
 Adida *377, 380.*
 Adler, E. *215, 227, 275, 285, 340, 341.*
 — H. F. *635, 708, 729.*
 Adlersberg *2, 23.*
 Agulnik *506.*
 Akutsu *2, 38.*
 Alarg, P. *377.*
 Alary, P. *377.*
 Albacht *377.*
 Albers *497.*
 Albert *219.*
 Albrecht *444, 466.*
 — H. U. *275, 304, 305.*
 Albu *213, 215, 238, 240, 245.*
 Aldenhoven *647, 705.*
 Alder *775.*
 — A. *635, 666, 671, 675.*
 Aldrich *217, 228.*
 Aldrich, d' *6, 23, 24, 54.*
 Alessandri *377.*
 Alessandro, R. d' *635.*
 Alexa, J. *657.*
 Alexander *221.*
 — A. M. *636.*
 Aliquò *454.*
 Aliquo, Fr. *636, 726, 728.*
 Allen *49, 377, 403.*
 — K. *473, 540.*
 Alles, G. A. *639, 677, 713, 715.*
 Allison, V. D. *466, 523.*
 Almagia *220, 251.*
 Almqvist *466, 532.*
 Alsberg *377.*
 Altenburger *747.*
 Althausen, F. L. *636.*
 Altmann *284, 353.*
 Altschäfl *636.*
 Amandrut *377, 448.*
 Ambard *2, 13, 20, 21, 45, 48, 55, 76, 79.*
 Amberg, S. *466, 556, 557.*
 Amenyoma *609.*
 Ameuille *377.*
 Andersen *775.*
 Anderson *741, 745.*
 — J. F. *466.*
 — S. H. *636.*
 — W. T. *648, 711, 740.*
 Andral *377, 392, 636, 693.*
 Andresen, P. H. *480.*
 Andrewes *464.*
 Andrews *2, 9, 37, 69.*
 Angenitzky *102.*
 Ansiaux *277, 300.*
 Anten *107.*
 Antinori *453.*
 Anton, W. *582.*
 Antonucci *377.*
 Archibald *377, 434, 458.*
 Ardin-Delteil *377.*
 Aretaeus *564.*
 Argyris *215, 230.*
 Aristowski, W. M. *466, 541.*
 Arloing *109.*
 Armand-Delille, P. F. *466, 549.*
 Arms *556.*
 Armstrong *377, 404.*
 — D. B. *466.*
 Arndt, A. *275, 357.*
 Arneth *636, 739, 775, 886.*
 Arnheim *377, 399.*
 Arnold *218, 229, 587.*
 Arnoldi *106, 107, 110, 151.*
 Aronson, H. *464.*
 Arnschink *215, 231.*
 Arny *159, 181.*
 Aronoff *69.*
 Arrhenius, Sv. *308.*
 Arthur, Barbara *658.*
 Artynov, G. *641, 725.*
 Arvay *157, 165, 178.*
 Aschenbrenner, M. *275, 319.*
 Ascher *406, 407.*
 Aschheim *672.*
 Aschner *2, 32, 377, 402.*
 — B. *636, 701.*
 Aschoff *400, 866.*
 Ascoli *2, 12.*
 — Alberto *466.*
 — M. *451, 453, 454.*
 Ashby *636, 736.*
 Asher *109, 204, 636, 694, 739.*
 Ashford, B. K. *636, 680, 725.*
 Askanazy *865.*
 Assmann *377, 436.*
 Aub *157, 165, 168, 176, 189.*
 Aubel *109, 157, 181.*
 Aubert *381, 448.*
 Aubertin, C. H. *636, 690, 694, 705, 708, 709.*
 Aubertot *110.*
 Audebert *636, 724, 737.*
 Auer *105.*
 Aufrecht *443.*
 Augsberger, A. *275, 320, 349, 350, 356.*
 Aumadrut *377.*
 Autenrieth *215, 233.*
 Aviragnet *466, 561, 609, 614.*
 Aviroquet *465.*
 Axhausen *215, 255.*
 Axter-Haberfeld, R. *777.*
 Ayling *466, 523.*
 Baader *775.*
 Baar *466, 775, 801, 805, 807.*
 Baatz, K. *636, 722.*
 Babes *466, 517.*
 Babinski *750, 757.*
 Babolle *377.*
 Babonneix *464.*
 Baccichetti *466.*
 Bachem *705.*
 Bachmann *655, 736.*
 Badolle *377.*
 Bächer, St. *466, 480.*
 Baeder *887.*
 Baere, L. J. del *275, 360.*
 Baerthlein *466, 533.*
 Baetjer *778.*
 Baginsky *775.*
 — A. *464, 502, 561, 562, 564, 570, 603.*
 Bahn *101, 157, 175, 188, 189, 775.*
 Baisoin *383.*
 Baison *443.*
 Bakaltschuk *2, 83.*
 Baker, L. E. *636, 710.*

- Baldrige 775, 799, 803, 807, 808, 813, 814, 815, 816, 817, 820, 822, 827, 831, 832, 836, 837, 838, 840, 846, 854, 855, 856, 860, 863, 868, 871, 874, 884.
— C. W. 473.
- Balfour, M. S. 636, 724.
- Balint 215.
- Ballin, L. 466, 580.
- Ballon 458.
- Balmer 775.
- Bandi, J. 466.
- Bang 25, 259.
— I. 275, 342.
- Bannasch 162, 207.
— K. 650.
- Banzhaf, E. J. 466, 485.
- Barabas, Z. v. 466.
- Baránski 2, 24.
- Baranski, R. 466, 553.
- Barath 107.
- Barbier 382, 448, 564.
- Barcroft 157.
- Bard, S. 495, 496, 497.
- Barkan, G. 350, 636.
- Barkhahn, G. 275.
- Barling 383.
- Barlow, O. W. 636.
- Barossa, H. 466, 544.
- Barr, M. 473.
- Barreau 380, 776, 824.
- Barrenscheen, H. K. 275, 290.
- Barron 636, 724.
- Barry 571.
- Barta, J. 636, 721.
- Bartels 401.
- Bartez 382.
- Barthez 392, 465, 578, 584.
- Bartmann 299.
- Bary, de 570.
- Barykin, V. 466.
- Barykina, O. 466.
- Basch 377, 443, 776.
— F. 466, 580, 636, 683, 729.
— S. 465.
- Baschenin, V. A. 467, 558, 634.
- Baß 884.
- Batanoff 636, 708.
- Batisweiler, J. 636, 689, 720, 724.
- Batton, Fr. E. 653, 722.
- Baudisch 100, 112, 700.
- Bauer 869.
— E. L. 467.
— F. 636, 698.
— H. 275, 360, 363.
— J. 213, 467, 741.
— Julius 744, 766.
- Baumann 636, 705.
- Baumgarten, v. 636, 694.
— E. A. 636.
- Baumgartner 377, 456, 776, 827.
- Baur 2, 41, 101, 106, 113, 157, 165, 166, 172.
- Baxter, E. M. 471, 484, 524, 530, 547.
- Bayer 162.
— W. 484.
- Bayeux 464.
— R. 488, 588, 589, 590.
- Baylard 437.
- Bayle 392.
- Bayliss 2, 18.
- Bay-Smith 467, 547.
- Bazgan, J. 492.
- Bazouge 377.
- Beard, H. H. 636, 650, 704.
- Beattie 2, 48.
— M. 467, 478, 543, 547, 556.
- Beattle 547.
- Beatty 633.
- Beau 571.
- Beaver, J. J. 276, 350, 351.
- Bech 101.
- Becher 2, 41, 45, 64, 71, 157, 171.
— E. 377.
- Bechold, H. 275, 305, 306, 308, 338.
- Beck 457, 636, 735.
— W. 636, 718.
- Becker 444, 776.
— G. 636, 637, 647, 665, 680, 681, 682, 708, 724, 726, 728, 734, 737.
- Beckmann 89, 157, 183, 637, 648, 658, 717.
- Beclere 377.
- Beebe 703, 716.
— W. L. 485, 526.
- Behrens 2, 11, 107.
- Behring 221.
— E. v. 464, 465, 467, 471, 499, 504, 505, 540, 564, 576.
- Beier 104, 124.
- Belak 109.
- Belfanti 467.
- Beljajeva 637, 736.
- Bell, A. S. G. 467, 530, 531.
— R. 645, 662, 666.
- Belonogowa 637, 673, 680, 705, 708.
- Belotti 776, 865.
- Belt, A. E. 285, 293, 296.
- Beltrametti 2, 68.
- Beltz 276, 298.
- Bence 2, 31.
- Benderskaja, A. 467.
- Benedek, D. 637.
- Benedict 22, 28, 29, 157, 165, 167, 168, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 183, 185, 186, 190, 192, 202, 466, 776.
— C. G. 157.
— Fr. 157.
- Benedikt 807.
- Bennet 515.
- Bennhold, Hermann 273, 276, 298, 312, 315.
- Beravin 80.
- Berchtold 653, 674.
- Berczeller 215.
- Berend 221, 229.
- Berg, R. 108.
- Bergell, P. 275.
- Berger 277, 290, 403.
— R. 637.
- Bergey 528.
- Bergh, Hijmans van den 637, 675.
- Berghaus, W. 467.
- Berglund 637, 673, 685, 728.
— H. 646.
— J. R. 657, 681.
- Bergmann 377.
— G. v. 276, 340, 341, 645, 696, 732, 741, 744, 748, 766.
- Bergmark 2, 22.
- Berkczeller 228.
- Berlin 102, 103.
— H. 467.
- Berlot, J. A. 477.
- Bernard 377, 380, 394.
— Claude 158, 192, 214, 223, 224.
— Th. 444.
- Bernardi 377.
- Bernhard, A. 276, 350, 351.
- Bernhardt 109, 157, 166, 172, 174, 175, 180, 187, 189, 467.
— H. 467, 532.
- Bernheim 91.
- Bernice 467.
- Bernou 455.
- Bernstein 103, 157, 168.
- Bert 631.
- Berthelot, A. 467, 537.
- Berthelsen, K. 489.
- Bertram 637, 733, 734.
- Besançon 377, 398, 399, 400, 408, 445, 447.
— L. 647.
- Besredka 448.
- Bessau, G. 467, 468, 543.
- Bessemans, A. 468, 487, 542.
- Best 206.
- Bethe 157, 162, 163, 165, 183.
— A. 637, 668.
- Bettmann 637, 705.
- Beumer 215, 233, 235.
- Beutner, R. 276, 358, 359.
- Beverlay-Robinson 571.
- Beverley 629.
- Beyer, K. 468.
- Bézi, I. 468.
- Beznák, v. 215, 227.
- Bhatia 3, 59.
- Biasiotti 3, 88.
- Biberfeld 637, 711.
- Bibergeil 653, 672.
- Biberstein, H. 468, 561.
- Bickel 105, 106, 110, 151, 213.
— A. 637, 739, 740.

- Bie, V. 468, 519, 562.
 — W. 637, 731.
 Bieber, W. 468.
 Biendl 3, 65.
 Biedl 157, 167, 187.
 Bieling, R. 276, 352, 465, 468, 476.
 Bielschowsky 3, 27.
 Bierry, H. 276, 354.
 Bilbao 75.
 Billard 110.
 Billigheimer 742, 760.
 Billimoria, H. S. 641.
 Bingel 101, 503, 776.
 Binz 443.
 Birch 649.
 Birch-Hirschfeld 637, 660.
 Birger, O. G. 467, 558.
 Birk, N. 468.
 Bischoff, H. 468.
 Biteer 3, 18.
 Bitter 468, 532.
 Bittorf 102, 215, 250, 262.
 Bizet 776, 851.
 Black, Cecil 382.
 — E. C. 480.
 Blättler 157, 177.
 Blagoweschtschenski 481, 541.
 Blake, Cecil 404.
 Bland 776, 801, 853.
 Blankehorn 380.
 Blarez 89.
 Blauner, S. A. 468, 549.
 Blechmann 776.
 Bleyer 782.
 Bloch 637, 709, 730.
 — C. E. 641.
 Bloedorn 776, 797, 800, 836, 887.
 Blondel 392.
 Bloomfield 776.
 — A. L. 637, 646, 680, 725, 731.
 Bloor 215, 217, 221, 225.
 Blotner 157, 162, 206, 207.
 — H. 637.
 Blüh, O. 278, 320.
 Blühdorn 400.
 Blum 109, 286.
 — J. 468, 549.
 — L. 3, 637, 716.
 — Léon 45, 75, 76.
 — R. 276, 352.
 Blumenau 468.
 Blumenthal, G. 485.
 — J. M. 481.
 Blundell 734.
 Boas 213.
 Bocchini, A. 468.
 Bock 107.
 — G. 472, 554.
 Bodansky, A. 637, 704.
 Bode 881.
 — P. 468, 603.
 Bodon 612.
 Boeck, v. 637, 706.
 Boeckel, L. van 468.
 Böhm 637, 691.
 Böhme, W. 468.
 Boeminghaus 3, 94.
 Bönniger 105, 665, 669.
 Bönninger 637.
 Boer 469, 534, 543.
 Boettner 3, 32, 701.
 Bogdanov 637, 736.
 Boggs 637, 708.
 Bogniart 445.
 Bogorad, N. 477, 545.
 Bohdanowicz, Z. 468, 556, 560.
 Bohdanowiczówna, Z. 468, 524.
 Bohncamp 157, 185.
 Boisset 378.
 Bojlén, K. 480.
 Bokay, v. 216, 234.
 — Johann v. 463, 464, 468, 469, 504.
 — Z. v. 469, 587.
 Boldyreff 216, 224.
 Bolliger 82.
 Bollmann 164.
 Boltanski 776, 841.
 Bondi 637, 701.
 Bonnamour 377, 435.
 Bonsfield, G. 469.
 Boothby 157, 158, 169, 180, 189, 637, 739.
 Borchardt 214, 648, 708, 709.
 — H. 276.
 — W. 637.
 Bordet 382, 383, 396, 430.
 Borgbjerg 731.
 Bormann, F. v. 469, 566.
 Bornecke 381.
 Bornstein 102, 117, 157, 165, 171, 189, 191, 193, 365, 760.
 Boros, J. v. 635, 637, 662, 666, 668, 685.
 Bosse, P. 279, 342.
 Botschkovsky 789, 813, 845.
 Botstiber, D. 281, 353.
 — G. 352.
 Bottstiber 370.
 Bouchard 46.
 Bouchut 571.
 Bouges 448.
 Boulanger-Pilet, G. 465, 563.
 Boulin, R. 647, 719.
 Bouilloche 464.
 Boureet, P. 352.
 Bourdet 776.
 Bourges 445.
 Bournet 776.
 Bowie, M. A. 638, 715.
 Bowler 642.
 Brahn 3, 27.
 Brailowskaja, A. L. 467.
 Brain 3, 79, 80.
 Bramwell, B. 637, 708.
 Brandberg 40.
 Brandenburg 711.
 Brandes, T. 638, 731.
 Branisteau 443.
 Brauch 378.
 — Fr. 638, 731.
 Brauer 440, 457.
 Brault, P. 638, 724, 737.
 Braun 469, 536, 555, 637.
 Brauner 109.
 Brechmann 163, 201, 202, 208, 209, 210.
 Brefeld 657.
 Breitner 638, 735.
 Brenn, H. 490.
 Brenndörfer 7.
 Bretonneau, P. 463, 464, 495, 496, 497, 498, 499, 515, 562, 564, 574, 576, 591, 592.
 Brewer 776.
 — H. F. 638, 718.
 Brezina 158.
 Brichoteau 378.
 Brieger, L. 469, 534, 543.
 Briese 109.
 Brill, I. C. 638, 712, 725, 728.
 Brinkmann, R. 279, 356.
 Briquet 385.
 Brochier 470.
 Brochowski, A. v. 275, 304.
 Brock 3, 87.
 Brockbank, W. 658, 721, 722, 732.
 Bogniart 378, 441.
 Brogsitter 776, 796, 841.
 Brokman, H. 466, 476, 553.
 Brooks 776.
 Brouardel 706.
 Brown 108, 141, 378, 434, 735.
 Brücke 742, 746, 747, 761.
 Brückner 284, 469.
 — G. 638, 739.
 Brugi, A. 469, 524.
 Brugsch, H. 649.
 — Th. 89, 106, 214, 216, 224, 238, 240, 243, 245, 250, 276, 312, 352, 469, 635, 637, 651, 694, 711, 716, 717, 719, 727.
 Brühl 3, 11.
 Bruin, de 776.
 Bruining 776.
 Brule 378, 443.
 Brull 3, 81.
 Brunel 448.
 Brunetti 378.
 Bruning 378.
 Bruns 101, 104.
 Brussilowski 102, 103.
 Brutt 79.
 Brychonenko 362.
 Bubert, H. M. 638, 723.
 Bucher 378, 398, 444.
 — R. 638, 668.
 Buchheim 105.
 Buchstab 103.
 Buckley 605.

- Buday 378, 400, 404, 587.
 Budelmann 102, 117.
 Büchner 107.
 Bürger 214, 216, 231, 233, 234,
 235, 258, 259, 260, 261,
 262, 266, 267, 268.
 — M. 638, 694, 703, 736.
 Bürgers 469.
 — J. 469.
 Bürker, H. 276, 312.
 — K. 638, 666, 668.
 Büsing, E. 469, 527.
 Bufano 158, 276, 354.
 Buinewitsch 3, 15, 16.
 Bull, C. G. 469, 531.
 Bulloch 464.
 Bundesen, H. N. 469, 549.
 Bunge, 74, 108, 638, 693.
 Bunker, J. W. M. 469, 535,
 536.
 Bunney, W. E. 469, 540.
 Buongiorno, V. 638, 711, 718.
 Burchhard 343.
 Burg, K. 658.
 Burghard, E. 469.
 Burkhardt 216, 240, 250.
 Burnel 448.
 Burnet 776, 845.
 — F. C. 636.
 Burniewicz 4, 65.
 Burns 776.
 Burrel, L. S. 378.
 Busacchi, P. 489.
 Bussel 2, 24.
 Busson, B. 469.
 Buttenwieser 776, 825.
 Buttermilch 560.
 Buttle, G. A. H. 473.
 Buxton 276, 311.
 Buzach, A. v. 276, 319.
 Byers 776, 789, 856.
 Bykowa 378, 399, 403.
 Byrom, Bramwell 704.
 Bywaters, H. W. 276, 291.

 Cabot 776, 826.
 Cadet de Gassicourt 582.
 Cady 776, 811, 826, 827, 828,
 843, 844, 845, 854.
 Caillot 638, 706.
 Califano, L. 276, 363.
 Calvert 59.
 Cambier 4, 29.
 Cameron, A. T. 276, 349.
 Cammidge 256.
 — P. J. 276.
 Campanacci 652, 729.
 Campbell 153, 189.
 Cann, W. S. 638.
 Cannavó 378.
 Cannon 742, 754, 757, 771,
 772, 774.
 Cantor 776, 846.
 Capelle 378, 403.
 Capocaccia 3, 96, 97.

 Capps, A. 638, 665, 669.
 Carey 555.
 Carini 776.
 Carlson 776.
 Carnot 380, 464, 776, 841.
 Caro 243.
 Carpenter 157, 165, 173, 178,
 192.
 Carr 108.
 Carrel, A. 636, 710.
 Carrison 109.
 Carter 651, 662.
 Carusi 3, 59.
 Cassel 570.
 Cassuto 3, 47.
 Castellani 400.
 — A. 638, 709, 733.
 Castellino, P. 638, 728.
 Casteran 726.
 Castex 378, 446.
 Castle 637, 731, 732, 733, 739.
 — W. B. 638, 642, 648, 715.
 Castro, Ugo de 276, 341.
 Cathcart, E. P. 158, 189.
 Cattan 380.
 Caulaert, van 76.
 Caulert, C. v. 637.
 Caussade 378, 392, 405, 441,
 444, 457.
 Ceiriog-Cadle, E. 645, 737.
 Celice 377, 447.
 Centeno 3, 98.
 Cesaris-Demel 639, 672.
 Chabannier, H. 277, 352, 357.
 Chabrin 487.
 Chabrun 581.
 Chaillery-Bert 3.
 Chailley-Bert 48.
 Chaix 470.
 Chalapina, K. 490.
 Chalier, J. 470, 570.
 Chandler 378, 448.
 Chandleres 378.
 Chapman 776, 845.
 Charcot 378, 387.
 Chauffard 396, 664, 672.
 Chauvaux 582.
 Cheinisse 787.
 Chen 633.
 Chevalier 776, 788, 799, 801,
 804, 815, 819, 822, 824,
 826, 829, 830, 841, 848,
 851, 854, 868, 874, 878,
 881, 886, 887.
 — Jackson 378, 402, 462.
 Chi-Che Wang 158, 165, 169.
 Chick, H. 277, 291, 356.
 Chidester 110.
 Chini, Virgilio 158, 205, 206,
 207.
 Chistoni, A. 639, 694.
 Chochoł, E. N. 472, 548.
 Chrétien 283, 302.
 Christiansen, M. 464, 524.
 Christomonas 3, 49.
 Christophersen, N. R. 639.

 Chrometzka 3, 69.
 Churd, A. J. 470.
 Chvostek 251.
 Čirejkin 4, 88.
 Clane 724.
 Clark 378.
 Clauberg, K. W. 470, 523.
 Clausen 288.
 Claussen 3, 26.
 — F. 284, 303.
 Clemens 776.
 Clendenning 378.
 Clerc 776.
 Cloetta 706.
 Cobbet 519, 526, 527.
 Cobet 104, 106.
 Cobori 109.
 Coggeschall 639, 732.
 Cohen 3, 87.
 — A. E. 639, 722.
 — S. 470, 587.
 — V. 378.
 Cohn 251, 378, 400.
 — E. J. 639, 649, 676, 677,
 682, 713, 714, 715, 717,
 721, 728.
 — M. 470.
 Cohnstein 216, 226, 228.
 Coleman 778, 816, 832, 834,
 860.
 Coles 520.
 Collander, R. 277.
 Collier 653, 722.
 — W. A. 277, 362.
 Combiesco 109.
 Comby 465, 470, 776, 777, 785,
 786, 787, 788, 789, 791,
 801, 804, 825.
 — J. 470.
 Condorelli, L. 277, 354.
 Conneau 378, 448.
 Conner, H. M. 639, 733, 734.
 — H. Nulton 639.
 Connerth, O. 470.
 Connery, J. E. 639, 717, 721,
 730.
 Connstein 216, 225.
 Conradi, H. 470, 523, 633.
 Conway 3.
 Cook 109, 783.
 Coon 854.
 Cooper 3.
 Cooperstock, M. 493.
 Copeman, S. U. 470.
 Coquin, R. 277.
 Corbin 424.
 Corda, D. 656.
 Cordero 3, 91.
 Cordier 378.
 Corin 277, 300.
 Cornell, B. S. 639, 731.
 Cornsick 639, 718.
 Corrigan 443.
 Corvisart 496.
 Cosin, C. F. 639.
 Cosla 110, 151.

- Cossetti 728.
 Cotonni 405.
 Cottenot 380.
 Cottrell 777, 811, 868.
 Coulaud 380, 382.
 Courcoux 373, 457.
 Courtois, A. 470.
 Cowie, D. M. 470, 540.
 Coyons 379, 405.
 Craik 777.
 Cramer 219, 257.
 Crane, M. J. Howard 639.
 Crawford 3, 62.
 Crefeld, S. van 279.
 Creswell, S. M. 474.
 Creveld, S. van 322, 323, 355, 356.
 Cristol 8, 47.
 Croady 458.
 Croce 639, 705.
 Crohn 106, 218, 246.
 Croll 646.
 Cromwell, M. F. 470.
 Crooks, T. T. 470.
 Crossetti 153, 205.
 Cross 777, 887.
 Crowell 532.
 Crozer 643.
 Cruickshank, R. 470, 547, 550.
 Csáki, L. 639, 665.
 Csapo, J. 277, 348.
 Csomay, I. 654, 704.
 Cullen, G. E. 277, 312, 330.
 Cunningham 783.
 Curschmann 379, 440, 444, 701, 777, 833.
 Cushny 13.
 — A. R. 277, 348, 350.
 Czerny, A. 470, 550.
 Czoniczer 3, 63.
 — G. 639, 681, 716, 718, 720, 721, 722, 740.
 Dakin, H. D. 639, 714, 715.
 Daland 655, 679.
 Dalla Volta 678, 683, 729.
 Dalmady 104.
 Damm 9, 95.
 Danicico 217, 255.
 Daniel 782, 795, 798, 816, 826, 856, 862.
 Dapper 106.
 Dart 220, 260.
 Dastre 216, 223, 224, 228.
 Dau 7, 97.
 Davidsohn 282, 290.
 — L. S. P. 639, 723.
 — S. 639, 662, 682, 711, 712.
 Davis 332, 401, 402, 403, 777, 811, 839, 856.
 Davis, C. 842.
 — Clara 862.
 Debré, R. 487.
 Debye, P. 327, 332, 373.
 Decastello 777.
 — A. 640, 691, 692, 733, 734, 735.
 Dechamps 640, 680, 724.
 Decomt 377.
 Degkwitz, R. 470.
 Dehio 470, 583, 586.
 Dehnicke 105.
 Deicher 506.
 Deist, H. 470.
 Delafond 636, 693.
 Delamare 379, 398, 400.
 Delamarre 379.
 Delaville 277, 356.
 Delbet 110, 379.
 Delbrück, v. 470.
 Delcourt 777, 787.
 Dell' Acqua 3, 73, 74.
 Delrue, C. 283.
 — G. 299.
 Demandre 379, 392.
 Denechan 379, 448.
 Denecke 159, 640, 649, 679, 737.
 Deneke 192, 780.
 Denig 631.
 Denis 218.
 — W. 277.
 Denison 333.
 Denke 470.
 Dennecke 695.
 Dennig 640, 731.
 Dennison, R. B. 277.
 D'Erico 216, 231.
 Dernby, K. G. 471, 536.
 Derra 640, 658, 737.
 Desbuquois 645.
 Déschamps 737.
 Descombey, P. 487.
 Desplans 379.
 Desplas 378, 457.
 Desplats 785, 788.
 Dessauer 100, 112.
 De Stella 552.
 Detering, C. 471, 587.
 Deucher 216, 234, 238, 240, 243, 244.
 Deuel 158, 169.
 Deussing 777, 795, 805, 836, 842, 845, 847, 887.
 — R. 471.
 Deutsch 379.
 Devraigne, L. 640, 724.
 Dhéré, Ch. 277, 290.
 Diack 98.
 Diamant, M. 651, 678, 683.
 Dick 777.
 — G. F. 471.
 — G. H. 471.
 Dickhoff 158, 185.
 Dieballa 640, 692.
 Diener 103.
 Diesselhorst 158, 177.
 Dietrich 100.
 — A. 471.
 Dieulafoy 379, 438, 439, 562.
 Dimitracoff, C. 640.
 Dische, Z. 277, 354.
 Divoux, H. 640, 718.
 Döbeli 777.
 Doeringhaus, T. 275.
 Dörr 277, 290.
 Dohan 101.
 Dold, H. 471.
 Domarus, v. 640.
 Don 737.
 Donath 363.
 Dopfer 464.
 Dorendorf 379, 461.
 Dorner 464.
 Double 497.
 Douglas 464, 523, 640, 695.
 — B. 283.
 — E. 361.
 — S. R. 471.
 Doull, J. A. 471, 556, 557, 558, 561.
 Dow, J. E. 478.
 Downey 777, 798, 841, 846, 863, 867, 887.
 Dowson, W. 471, 537.
 Drachter 465.
 Dresel 741, 742, 746, 762.
 Drew 219, 257.
 Dr er 464.
 Drzimal, H. 286, 357.
 Du Bois 159, 165, 166, 167, 168, 776, 844, 865, 866.
 — Eugene F. 158.
 Dürr 158, 167.
 Düttmann 106.
 Duchenne 758.
 Dudley, S. F. 471, 482, 533, 543, 550, 552, 553.
 Duesberg, R. 640, 715.
 Dufour 379, 458.
 Dumarest 379, 448, 455.
 Dumas, S. 471.
 Duncan, J. 640, 661.
 Dundas 3.
 Dungan, A. R. I. 649.
 Dungen 735.
 Dunkel, W. 471.
 Duomarco 9, 59, 60.
 Duprez, J. D. G. 640, 655, 733.
 Dupuy 587.
 Durand 383.
 — P. 471, 530, 531.
 Durig 158, 170, 175.
 Durno 777, 789, 839, 845.
 Dusch 571.
 Dvorak, J. 640, 664.
 Dye 684.
 Dyke, S. C. 640, 681, 682, 683, 702, 725, 726, 737.
 Dziergowsky, S. K. 468, 471.
 Eagleton, A. J. 471, 524, 530.
 — A. T. 470.
 East, Oxon. 640, 711.

- Ebbecke 748.
 Eberhard, H. A. 471.
 Ebersson, F. 471, 530.
 Echecoin 398.
 Eckert 465.
 Eckstein 158, 188, 216, 231, 235.
 — A. 471.
 Edel 379, 446.
 Ederer 158.
 Edens 640.
 Ederle, W. 640.
 Eeckhout, v. 640, 705.
 Eerland, L. 286, 358.
 Egg 41.
 Egoroff 102.
 Ehrenberg 158, 195, 208.
 Ehrlich 640, 647, 660, 663, 672.
 — H. 281, 353.
 — P. 464, 471, 503, 537, 794.
 Ehrmann 216, 234, 240, 241, 243, 244, 248.
 Eichholz 79, 82.
 — A. 277, 354.
 Eigenbrodt 471, 537.
 Eilbott, W. 277, 341.
 Eimer 3, 22.
 Einhorn 106.
 Einstoß 103.
 Eisenmann 7.
 Eisner 3, 23.
 — W. 640.
 Elden 655.
 Elders, C. 640, 725.
 Elek 158, 165, 166, 169, 180, 185.
 Elkeles 777, 854, 886.
 — A. 471, 472.
 — W. 472.
 Ellis 640, 731.
 Ellinger 3, 13.
 Elmanassian 483.
 Elmer 216, 258.
 Evehjem, C. A. 643.
 Elvenhjem 108.
 Embden 157, 162, 163, 165, 299.
 Emerson, H. C. 494, 527.
 Emile-Weill 640, 718, 737.
 Ende, van der 102.
 Enderlen 3, 45.
 Endres 158, 183.
 Engel 695, 700.
 — A. 641, 673.
 — H. 641, 675.
 — K. 643, 681, 718.
 — L. 277, 334.
 Engelhard 641, 707.
 — W. 277, 363.
 Engering, P. 472, 534.
 Epifanio 379, 448.
 Eppinger 158, 185, 214, 261, 641, 691, 742, 743, 758.
 Epstein 3, 6, 29, 81.
 — A. 277, 287.
 Erben 3, 40.
 Erckelentz, W. 641, 733, 734.
 Erdt 158.
 Erlsbacher, O. 641.
 Ernst, P. 472, 517, 519.
 Esbach 40.
 Esch 641, 690.
 Escherich, Th. 464, 472, 502, 504, 537, 562, 564.
 Escudero, P. 641.
 Essen 254.
 Etchecoin 377.
 Etchegoin 399, 445.
 Ets, H. N. 658, 701.
 Ettinger, J. 641, 725.
 Ettisch, G. 277, 325.
 Eufinger 3, 34.
 — H. 277, 342, 353.
 Evans 724, 777, 797, 798, 811, 832, 836, 863, 867.
 — R. D. 480, 537.
 Evereth 157, 189.
 Eweyk 106.
 Ewig, W. 277, 325.
 Eykman 641, 665.
 Eyl, M. 652, 680, 724.
 Eyre, J. 472, 522.
 Faber, K. 641, 702, 730, 731, 738.
 Fabre 636, 723, 737.
 Fahr 17, 18, 843.
 — Th. 472, 641, 720, 722.
 Fairley, N. H. 641, 680, 725.
 Falconer 641, 646, 680, 724, 737.
 Fales, T. 471, 556, 561.
 Falkenhausen, V. 215, 220, 262, 284, 312.
 Falkenheim, C. 472, 568.
 Falta 51, 107, 157, 153, 165, 167, 168, 176, 177, 178, 187, 214, 216, 250.
 Famulari 32.
 Fanconi, B. 291.
 Fanconi 877.
 — B. 291.
 — G. 277.
 Farago 286.
 Farkas 4, 45.
 — G. v. 277, 304.
 Farlane 560.
 Farmer-Loeb 278, 351.
 Faubl, J. 277, 348.
 Faure-Beaulieu 381, 462.
 Featherstone 390.
 Fedele 789.
 Fedinsky, J. 472.
 Fee 2, 18.
 Feer 777, 796, 801, 805, 819, 830, 837.
 — E. 464, 472, 562, 588.
 Feerdoss 581.
 Fehér, V. 641.
 Feierabend, B. 472.
 Feigl, J. 277, 338.
 Fejes 737.
 Fekete, v. 216, 225.
 Feldmann 400.
 Felix 455.
 — K. 641, 715.
 Fellenberg, Th. v. 277, 352.
 Fenlon, R. L. 641, 710.
 Ferrata 641, 672.
 Ferreyrolles 111.
 Ferri, W. 472.
 Fetter 723.
 Fettich, Gy. 641, 733, 734.
 Feucht 3.
 Feuillé 4, 17.
 Feulard 379.
 Ficker 493.
 Fied, H. 651, 724, 737.
 Fied, E. 641.
 Fiessinger 728.
 Filatow, Nil 588, 777, 784, 800.
 Fildes 464.
 Finck 98.
 Fine 157, 189.
 Finey 731.
 Finkelstein 464, 506, 548, 576, 580, 777, 801.
 — L. O. 472.
 Finkler 443.
 Finney, J. T. 641.
 Fischer 39, 110, 556.
 Fischl 777.
 — R. 472, 551.
 Fischler 158, 192.
 — Fr. 641, 643, 696.
 Fisher 777.
 Fitz 183.
 — R. 649, 662, 666, 683.
 — -Gérald, J. G. 472.
 Fitzhugh, G. 641, 649, 662, 666, 685.
 Flandrin 640, 681, 725, 737.
 Flaschenträger 221.
 Flaum 379.
 Fleckseder 216, 239, 240.
 Fleischmann 777.
 Fleischner 431, 780.
 Fleming 544, 605.
 Flemming 472.
 — W. L. 483.
 Fliederbaum 4, 51.
 Fliedermann 381.
 Fliessinger 379.
 Floercken 739.
 Florence 477.
 Flügge 501, 555.
 Fölsch 103.
 Foerster 747.
 Fokker 641, 706.
 Folin 47, 49, 63, 65.
 — O. 277, 351, 352.
 Folke, Nord 158, 188.
 Fontain, J. 379.
 Fontana 777.
 Fontes 641, 740.

- Forbech, V. 643, 717.
 Forbes, J. C. 652, 715, 717.
 — J. G. 472.
 Fordyce, I. A. 278.
 Force 633.
 Forestier 381, 383, 432.
 Forlanini, Carlo 379, 448, 450.
 Forrai, E. 278, 339, 340.
 Fortner, J. 473, 521, 532, 630.
 Fortunato 379.
 Fosse 55.
 Fournier 472.
 Fox 777, 868.
 Fraenkel 354, 379, 386, 407.
 — C. 469, 534.
 — S. 278.
 France 443.
 Francotte, X. 464.
 Frank 158, 177, 214, 215, 217,
 231, 264, 760, 881.
 Franke 159.
 Frankenhäuser 104, 105.
 Frankenthal, K. 278, 286, 342.
 Frankl, G. 472.
 Franz 780, 846, 861.
 Fraser, C. J. 483.
 — F. R. 638, 709, 718.
 — T. 483.
 Fredbärj, Telemak 777.
 Frei, W. 158.
 Freimuth 401.
 Freise 217, 218, 246.
 Frenkel 101, 103.
 Frenkner 777.
 Frerichs 158.
 Fresenius 101, 104, 109, 113.
 Freund 101, 102, 105, 110,
 158, 192, 777.
 — E. 278, 353.
 — P. 472.
 Freundlich, H. 278, 306, 319,
 320, 351, 360.
 Frey, E. 107.
 — H. C. 278, 297.
 — H. F. 296.
 — W. v. 472.
 Friedberger, E. 464, 472, 554.
 Friedemann 552, 564, 777,
 854, 886.
 — U. 278, 305.
 Friedenthal 219, 231.
 Friedländer 680.
 Friedlander, A. 642.
 Friedmann 642.
 Friesinger 726.
 Friesleben 777, 831, 866.
 Frisch, J. 278.
 Fritsch 636, 640, 642, 654,
 694, 698, 699, 700.
 — F. 652.
 Fröhlich 158, 162, 204.
 Froelich, C. 642, 666.
 Froin 825.
 Fromm 4, 36.
 Frontali, G. 472.
 Froyez 640, 680, 724, 737.
 Fürst, K. 472, 473.
 Fürth 214.
 — v. 158, 177, 217, 225, 226,
 227.
 — O. 642, 727, 728.
 — R. 278, 320, 334.
 Fujinaga 222, 230.
 Full 159, 169, 173.
 Fulton, J. F. 639, 713.
 Funk 215, 233, 275.
 Funkhouser 558.
 Gabbe 159, 182.
 Gaebler 159, 180, 187.
 Gänsslen 63, 642, 715, 717,
 718, 726, 728, 730, 734.
 Gaertner 665.
 Gaffky, H. 473.
 Gagnoni, E. 466.
 Gaillard 377.
 Gaillard 379.
 Gainsborough 278, 342.
 Gaisser 101, 113.
 Gál 217, 218, 257.
 Galli 777, 786, 847.
 Gallois 777, 787.
 Galoupe 642, 737.
 Gantenberg 159, 167, 175.
 — R. 642, 718, 723, 726.
 Ganter 214.
 Garcin 381, 447.
 Gardner 278, 342, 464.
 Garham 853.
 Garré 458.
 Garron, I. L. 283.
 Gartner 642.
 Gaskell 377, 404.
 Gaspari, E. L. 483.
 Gasparini 642, 726.
 Gassmann, F. K. 278, 339.
 Gatewood, W. F. 473.
 Gaudron 378.
 Gaule 642, 693.
 Gauss, W. 275, 333.
 Gautier 159, 195, 777, 842,
 856, 865.
 Gavaret 636, 693.
 Gavrila 4, 62, 80, 217, 255.
 Gavron, J. L. 360.
 Gebert, F. 473.
 Gebhardt 106.
 Geddi, K. B. 473.
 Geelmuyden 159, 181.
 Gehlen 103.
 Geiger 109, 110.
 Geill 4, 38, 39, 44.
 — T. 278, 287, 289, 295, 371.
 Geißmar, K. 473.
 Gelera 4, 77, 78.
 Gellhorn 156, 188, 278, 322.
 Genersich, G. 473.
 Genevriér 441.
 Georgen, W. 489, 604.
 Georner, A. 642.
 Gerhardt, D. 642, 703.
 Gephart 159, 165, 166.
 Gepleast 168.
 Geppert 174.
 Gerber 400.
 Gerhardt, C. 464, 508, 564,
 583, 591.
 Gerlach 869.
 Gerli 4, 54.
 Geronne 105.
 Geschickter, Ch. 283, 299.
 Gessler 159, 180.
 Geuting, H. 642, 733.
 Ghisi, M. 497.
 Ghon 399, 400.
 Gianni, G. 642.
 Giaxa-Salvi, de 778.
 Gibson, R. B. 642, 710.
 Giemsa 282, 370.
 — G. 278, 361, 362, 363.
 — Gessler 642, 705.
 Giffin 642, 691, 692, 739.
 Giggiberger 159, 186.
 Gigon 159, 172, 173, 176, 177,
 178.
 Gilbert 380, 464, 778, 816, 832,
 834.
 — Ruth 860.
 — -Dreyfus 23.
 Gildea, E. F. 642.
 Gilhepsy, F. Bryashaw 475.
 Gills 633.
 Gindraud 379.
 Gins, H. A. 464, 465, 473, 518,
 519, 520, 521, 525, 532,
 534, 630.
 Girard 379.
 Girou 473.
 Gisevius, O. 651, 662.
 Gismondi, A. 473.
 Gissel 4, 94.
 Gitowitsch, J. 477.
 Giuffrida 441, 443.
 Gladstern 474.
 Gladys, W. 473, 545.
 Glaessner 159, 214, 217, 238,
 239, 243, 244.
 Glanzmann 778, 790, 791, 798,
 800, 801, 802, 803, 804,
 808, 811, 813, 814, 815,
 816, 817, 818, 820, 821,
 822, 823, 825, 826, 827,
 828, 829, 830, 831, 832,
 833, 834, 839, 840, 841,
 842, 843, 844, 845, 848,
 850, 854, 855, 856, 859,
 860, 863, 869, 871, 872,
 874, 876, 877, 878, 881,
 883, 884, 885, 888.
 Glaser, H. 473, 631.
 Glasmann, B. 278.
 Glassmann 354.
 Glatard 473, 576, 579, 581.
 Glaubach 161, 204.
 Glenny, A. T. 470, 473, 474,
 484, 492, 540, 551, 554.
 Glesinger-Reischer, G. 474.

- Gley, E. 352.
 Glitsch, W. 642, 651, 672.
 Gloor 778.
 — H. U. 642, 650, 708, 718,
 721, 722, 728, 737.
 Glowacki 379, 387.
 Glück 460.
 Glücksmann, S. J. 474, 560.
 Glusmann, M. 474, 477, 633.
 Godden 108.
 Gödel 642.
 Gönczy 474, 609, 613, 614.
 Göppert, F. 465, 574, 576, 578,
 579, 580.
 Görl 642.
 Goerner 159, 207, 704.
 Göttche 159, 175.
 Götz 217.
 — H. 284, 358.
 Goetze 455.
 Goevaerz 448.
 Gohrbrandt, E. 465, 582.
 Goia 778.
 Goiffin 4, 85.
 Golbitz-Katschan 218.
 Goldberg 28, 782.
 Goldberger 4, 89.
 — J. 474.
 Goldbloom 109.
 — A. Allen 644, 681.
 Goldener 109.
 Goldhammer, S. M. 642, 733,
 734.
 Goldmann 4, 65, 778, 846.
 — H. 656.
 Goldring 4, 33.
 Goldscheider 102, 104, 443,
 769.
 Goldstein, Kurt 741, 742.
 Goldwater, L. J. 639, 717.
 Gollwitzer-Meier, K. 278, 282,
 302.
 Gomes da Costa, S. F. 642.
 Gomez 556, 560.
 — L. 474.
 Gompertz, L. 642.
 Goodbody 256.
 Gorden 443.
 Gordon, J. E. 474.
 — M. H. 474, 531.
 Goris 4.
 Gorham 651, 681, 711, 712,
 723, 737.
 Goroshownikowa, A. L. 474.
 Gosman 4, 54.
 Gossmann 465.
 Gotthel 104.
 — C. 648.
 Gottlieb 4, 63, 636, 642, 693,
 694.
 Gottschalk 642, 707.
 — H. 468.
 Gottstein 465, 503, 505, 509,
 513.
 — A. 474.
 — L. 474.
- Gouinon 787.
 Gourichon 778.
 Gournay, J. J. 481.
 Gouyen 647.
 Govaerts 4, 29.
 Gover, R. W. 474.
 — Hardmann, A. 485.
 Grabbe 715.
 Grabenhofer, A. 466.
 — H. 466.
 Grabar 75, 109.
 Gräff 299.
 Grafe 158, 159, 165, 167, 170,
 174, 177, 179, 182, 188,
 192, 195, 196, 199.
 — E. 156.
 Graham 778.
 — E. A. 379, 387, 460, 461.
 — Th. 278, 306, 361.
 — Smith, G. S. 465, 557.
 Gram 519, 662, 663, 665, 667,
 668, 726, 731.
 — Chr. 642.
 — H. C. 641, 642.
 Grancher 465, 564.
 Grandmaison 377, 470.
 Grandsire 6, 76.
 Grassberger, R. 474.
 Grasset 483, 551.
 — E. 487.
 Grassheim 4, 20, 159, 205,
 643.
 Grassi 444.
 Grassmann 217, 257.
 Grasso 379.
 Graves 386.
 Gravier 379.
 Grawitz 101, 401.
 — E. 643, 660, 709, 730, 738.
 Greene 217, 228.
 Greener 683.
 Greengard 778.
 Greenwald 69.
 — G. K. 466.
 Gregoire 379.
 Greinacher K. E. 643, 723.
 Greisheimer 159, 181.
 Greppi 643, 736.
 Grevenstück, A. 278, 353, 354.
 Grieg 655, 705.
 Griesbach 322, 708.
 Griffith, J. P. 643.
 Grinker, R. R. 643.
 Griva, L. 643, 681, 709, 711,
 721, 722, 725.
 Grober 379, 401, 402.
 Groebels 206.
 Grödel 103, 104, 105, 121, 122,
 125, 643, 733.
 — F. M. 104.
 Gröer, F. v. 474, 541, 543, 544,
 549, 551, 554.
 Groll 704.
 Gross 217, 232, 238, 240, 241,
 242, 243, 244, 379.
 — P. 475.
- Gross-Guleke 214.
 Grosser, P. 475, 544.
 Grosskopf 475.
 Grossman, A. B. 485.
 Grossmann 548.
 Grote 158, 165, 618, 176, 177,
 178, 187.
 Grübler 43, 93.
 Grünhagen 217, 225.
 Grumme, F. 643.
 Grunke, W. 469, 475.
 Grunow 102.
 Gubergritz 214.
 Gudzent 278, 351.
 — F. 352.
 Gündell, H. v. 279, 341.
 Guénot 109, 110.
 Günther, H. 475.
 Guggenheimer 110.
 Guigan, H. M. 319, 320.
 Guillaumin, Cl. 279, 352.
 Guinochet, E. 475, 536.
 Guinon 778.
 Guisez 377, 379, 441.
 Gulácsy, Z. v. 479.
 Guleke 883.
 Gulland 778.
 — G. Lowell 639, 711, 723.
 Gulotta 65.
 Gundobin 778.
 Gunn 643, 705.
 Gundel 468, 532, 533.
 — M. 475.
 Gurevič 4, 88.
 Gusserow 643, 690.
 Guzman, J. 643, 688.
 Gutfeld, Fr. v. 475, 631, 632.
 Guthrie 778, 811, 816, 832,
 840, 842, 845, 863, 876.
 — C. G. 475, 534, 551, 556,
 570.
 Gutstein, M. 475, 520.
 Gutzeit 217, 252, 260, 262,
 263, 264, 279, 291, 643,
 733.
 György 215.
 — P. 350.
 Györgyi 474, 609, 613, 614.
 Gyurkovics 107.
- Haan, J. de 279, 306, 307,
 309, 322, 323, 355, 356.
 Haas 71, 778, 826, 827, 828,
 833, 836.
 — G. 279, 319.
 Haberland, W. 778, 857.
 Habley 461.
 Habs 216, 231, 233, 234, 235,
 258, 259, 260, 261, 266,
 267, 268.
 Hachtel, F. W. 474.
 Haden, R. L. 643, 662, 665,
 666, 669, 670.
 Hadley, P. B. 475, 536.
 Häbler 104.

- Haese 708.
Häusler 4, 97.
Hafner, E. A. 275, 279, 291, 332, 357.
Haggenev 643, 739.
Hahn, B. 475, 552.
Haidvogel, M. 475, 550, 557.
Hainebach 778, 847.
Hainiss, E. 475, 570.
Haintz, E. 643, 718.
Hajek 778.
Haken 475, 778, 865.
Halberkan 256.
Halberkann 282, 361, 362.
Halbey 379.
Haldane 108, 185.
Haley 159, 207.
Halir 848.
Hall 217, 231, 778, 780.
— W. S. 643, 693.
Hallauer, C. 475.
Hallé 465.
Haller, S. L. 475.
Hambleton 217, 229.
Hamburger 217, 231, 643, 694.
— F. 475, 566.
— H. J. 279, 356.
— M. 635, 665.
Hammarsten, O. 160, 214, 279, 287, 288, 291, 368.
Hammet 704.
Hammon 9.
Hampson, A. C. 643, 662, 718, 726.
Hand 778.
Handowski, H. 279, 305, 342, 357.
Hangarter 643.
Hann 501.
Hansen 643, 716, 748.
— O. 643, 717.
Hansmann 775.
Hanson 738.
Hanssen 475.
Happel 112.
Haranghy 560.
Hardman, R. P. 474.
Hardy 356.
Hari, P. 159, 165, 166.
Harkavy 379, 403.
Harley 217, 230, 256.
Harnack 643, 694.
Harold 643, 737.
Harpuder, Karl 100, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 110.
Harries 560.
— E. H. R. 475, 558.
— S. H. R. 475.
Harris, A. L. 483, 544.
— S. 643, 728.
Harrison 4, 69.
— W. T. 475.
Harrop 643, 695.
Hart 108, 778.
— E. B. 643, 656, 704.
— M. 108.
Harting 643, 665.
Hartl, K. 279, 290.
Hartley, O. 476, 536.
— P. 279, 291, 475, 476, 536.
Hartmann 643, 708, 731.
Hartwich 4, 39, 45, 773, 811, 812, 814, 816, 842, 844, 869, 871, 886.
Harvey, W. C. 470, 558.
Harvier 424.
Harvitz 407.
Hase 4, 51, 52, 76.
Haskins, H. D. 651, 666.
Haslam, H. C. 279, 356.
Hasselbach 183, 186.
Hasselbalch 159.
Hasselmann 778.
Hassmann, K. 476, 491.
Hatzieganu 778.
Hauptmann, A. 279, 321.
Haurowitz, F. 284, 348, 349.
Hausen 217, 224.
Hausmann 799, 807, 816, 817, 832, 846, 854, 863, 871.
Havens, L. C. 476, 530.
Hawks 158.
Hay 105.
Hayashi 4, 51.
Hayem, G. 644, 661, 662, 665, 667, 668, 669, 718.
Heath 655, 721, 732.
— C. W. 638, 711, 716.
— E. H. 644, 672, 679.
Hecht 476, 644.
— A. F. 476, 605, 607, 614, 615, 618, 619, 624, 625, 626.
— Johansen 644, 648, 733, 734.
Heckenbach 4, 95.
Hedblom 379, 380, 387, 390, 460.
Hediger 104, 105, 122, 124.
Hedin 644, 665, 669.
Hedinger 107.
Heeren, R. H. 485, 548.
Heeres, P. A. 644, 721, 728.
Heffter 644, 706.
Hegler, C. 273.
Heianzan 106.
Heiberg 214, 238, 243.
Heidenhain 10, 105, 217, 225, 229.
Heilhecker 604, 605, 609.
Heilmeyer 4, 41, 42.
Heilmeyer, L. 279, 308, 341.
Heim, L. 631.
Heimann, F. 471, 472.
— V. 647.
Heinbecher 476, 547.
Heindereich 378.
Heinsheimer 223.
Heinz 636, 644, 694, 701.
Heisler 195.
Heitz 4, 23.
Held 408.
Held, I. W. 644, 681.
Helfer 226.
Heller 4, 5, 21, 28, 40.
Hellfors 8, 77, 87.
Hellström, Thure 476.
Helmreich 159, 174, 175.
— E. 476, 553.
Helzer 217.
Hemmerling 5, 87.
Hempel 644, 736.
Hempelmann 778.
Hench 54.
Henderson 83.
Hener 458.
Henning 779, 838.
— N. 644, 723, 733.
Henoeh 499, 500, 574.
Henriques 217, 224.
Henry, J. E. 476, 526.
Hensen 723.
Hentschel, H. 476.
Hepner 215, 235.
Herand 604.
Herard 600.
Herb 380, 387.
Herbst 159, 169, 173.
Hering 758.
Hermann 776, 884.
— E. 476.
— J. 643, 733.
Hermanns 5, 83.
Herpin 576.
Herrmann 733.
Herron, E. 467, 556.
Hershey 7, 62.
Hertz 279, 309.
Herzheimer, H. 279, 288.
Herz 778.
Herzfeld 159, 178, 187, 204, 205, 208, 476.
— E. 279, 280, 287, 291, 293, 294, 295, 296.
Herzig, H. 472.
Herzog, F. 653, 707.
— R. O. 280, 306, 307.
Hess 644, 706, 742, 743, 748, 758, 774, 778.
— C. L. v. 319, 320, 355.
— O. 217, 240, 250.
— Thaysen 217, 256.
Hesse 636, 638, 641, 642, 644, 645, 647, 778, 842, 856.
— E. 658.
Hessel 45.
Hesser, S. 644.
Hetenyi 284, 355.
Hetsch, H. 476.
Heubner 105, 131, 174, 778, 786, 814.
— O. 465, 473, 476, 499, 500, 502, 503, 504, 508, 564, 604.
— Otto 784, 790, 794, 821, 842, 845, 885.
— W. 644, 693, 697, 699.
Heupke 7, 46.

- Heusser 778, 883.
 Hewitt 4, 69, 298.
 Heyer 742, 748.
 Heymann, B. 484, 537.
 Hiernaux 6.
 Hift 728.
 Higgins 160, 183.
 Hijmans, van den Bergh 46,
 280, 340, 637, 675.
 Hilbert 476, 555.
 Hildebrandt 644, 706.
 Hill 217.
 — H. W. 476, 527.
 Hinsberg 105.
 Hirsch 102, 103, 104, 106,
 217, 258, 259, 260, 380,
 444, 644, 707, 708.
 Hirschfeld 644, 691, 708, 711,
 735, 739, 778, 830, 831, 879.
 — H. 646.
 Hirszfeld, H. 476.
 — L. 476, 553, 554.
 Hirt 3, 13.
 Hisinger-Jögerskiöld 644.
 Hislop 778.
 Hitchens, A. P. 475, 556.
 Hittmair 778, 835.
 — A. 280, 644, 701, 708, 712,
 740.
 Hitzenberger 733.
 — H. 280.
 Hobhouse 708.
 Hochhaus 652, 693.
 Hochrein 644, 731.
 Hochsinger 778, 789, 790.
 Hochstätter 778.
 Hoeber 5, 12, 13, 105, 160,
 163, 192.
 Höber, R. 280, 287, 302.
 Hoen, E. 476.
 Hörschelmann 778, 788, 789,
 811, 833, 845, 847, 856.
 Hoeslin 708.
 Hoesslin, v. 160, 208, 217,
 232, 244, 251, 256.
 Hoff, F. 280, 367, 644, 688.
 Hoffmann 528, 750.
 — A. 644, 695.
 — G. 476.
 — la Roche 353.
 — Wellenhof 528.
 Hofmann 556, 558.
 — A. 479.
 — H. 479.
 Hofmeier, H. K. 469, 536.
 Hofmeister 288, 290.
 — F. 290.
 Hohlweg 160, 180.
 Holböll 5, 98.
 — S. A. 644, 645, 733.
 Hollaender, L. 645, 740.
 Holler, G. 645, 684, 739.
 Hollós 645.
 — L. 657, 718, 740.
 Holm 157, 161, 165, 171, 189,
 207.
 Holm, S. 648.
 Holmann 403.
 Holmes, A. H. 645, 718.
 Holst 218, 251, 722.
 Holsti, Ö. 645, 726.
 Holten 5, 13, 14.
 Holzer 220, 268.
 — P. 284, 338.
 Homburg 366.
 Home, Fr. 469, 496.
 Honda 160, 166.
 Hoobler 174.
 Hoof, van der 645, 732, 738.
 Hooker, S. B. 476.
 Hooper 709.
 Hopkins, B. E. 473.
 Hopmann 778, 796, 887.
 — R. 476.
 Hoppe-Seyler 234.
 Horiuchi 160.
 Horn 161, 193.
 Horsters 106, 214.
 — H. 276, 312.
 Hortung 477.
 Hoshimoto 251.
 Hoskin, T. J. 645, 737.
 Hottinger, A. 477.
 Houghton 776, 797, 800, 836,
 887.
 Houzel 380.
 Howard 555.
 — C. P. 642, 704, 710.
 Howe, H. 639.
 — M. 657, 714, 715.
 Howland 174.
 Hrabowski 778, 796, 855.
 Hrubetz 163.
 Huang, K. K. 646.
 Huddleston 158.
 Hudson 778.
 Hueck 218, 233.
 Hückel, E. 327, 332, 373.
 Hünermann 5, 87.
 Hueper 778.
 Hughes, E. 477.
 Hulk 783.
 Humbert 98.
 Hume 218, 226, 477, 614.
 Hummel 218, 221, 235.
 Humphries 494.
 Hunt 5, 57, 853.
 Huppert 40.
 Hurier 381.
 Hurst, A. F. 639, 645, 721,
 731.
 Hurwitz, S. H. 280, 290.
 Husband 108.
 Huston, J. 645, 712, 721.
 Huth, v. 5, 88.
 — E. 645.
 Hutinel 465, 562, 566, 570,
 575, 581, 614, 619.
 Iljinsky 219, 235.
 Ilyés, v. 5, 36.
 Inone 76.
 Inouye, J. 280, 342, 370.
 Introzzi 723, 725.
 Irger 694.
 Ireland 778, 811.
 Irvine-Jones, E. J. M. 476,
 547.
 Irving, H. 652, 678, 715, 716.
 Irwin 218.
 Isaac 778.
 Isaacs, R. 645, 655, 680, 705,
 711, 721, 722, 724, 725,
 732, 733, 734.
 Isaak 760.
 Isabolinskij, M. 477, 345.
 Isambert 600.
 Isch-Wall, P. 640.
 Istomonowa 645, 673.
 Istrati, G. 485, 542, 547.
 Itami 645, 695.
 Iwai 6, 92.
 Iwamoto 5, 56.
 Izar 380, 397, 448, 706.
 Jackson 779, 831.
 Jacob 380.
 Jacobaeus 645.
 Jacobi 5, 11, 12.
 — A. 465, 562, 575.
 — J. 279, 341.
 Jacobitz 477.
 Jacobj 694.
 Jacobs 8, 69.
 Jacobson 536.
 Jacobssohn 477.
 Jacoby, M. 280.
 Jacquelin 377, 380, 447.
 Jacquet, Paul 645.
 Jaensch 766.
 Jaffé, R. 477, 587.
 Jagič 650, 689, 694, 701, 705,
 711, 728, 779.
 — N. 645, 733, 739.
 Jagnow 380, 443.
 Jaguttis, P. 280.
 Jahn 160, 165, 166, 167, 176,
 187, 188.
 Jakob, M. 636, 721.
 Jakob 448.
 Jakobaeus 380, 448, 451, 722.
 Jakobi, A. 577, 581.
 — K. 645.
 Jakobitz 519.
 Jakobowitz 779.
 Jakobsohn 779.
 Jakopp 477.
 Jakowlewa 222, 247.
 James-Olsen 5, 93.
 Jameson 805.
 Jamison 824.
 Janco, N. v. 280, 309, 360,
 364, 369.
 Jankauer 462.
 Janney, F. R. 490.
 Jansky 735.

- Jaquet 723.
 Jarisch 218, 226.
 Jassinowski 103.
 Jastrowitz, H. 645, 682.
 Jedlicka 779.
 — V. 645.
 Jehle 477, 605.
 Jellenigg 477.
 Jellinek, C. 278, 354.
 Jendrassik 691, 706, 707, 737.
 — L. 358.
 Jeney 160, 192.
 — A. 645, 646, 717, 738, 740.
 Jensen, C. 477.
 — Cl. 646.
 Jermoljewa 473.
 Jessen, Hansen, H. 285.
 Jianu 651, 674.
 Joannon, P. 481.
 Joannovics 779.
 Jobling, J. W. 645, 646.
 Jochims, J. 280, 319.
 Jochmann, G. 465, 511, 566, 568, 582.
 Joe, A. 477, 540.
 Jörgensen, St. 640, 646, 655, 657, 662, 664, 666, 668.
 Joffe 6, 84, 85.
 Johan, B. 477, 505, 558, 561.
 Johannessen 477, 504.
 Johannsen 160, 179, 779, 845.
 John 477, 553.
 Johnson, R. 646, 673, 728.
 Johnston 9.
 Jokowsky 408.
 Jolles 40, 72.
 Jolliffe, N. 639.
 Joltrain 378, 380.
 Jones 36, 708, 779, 795, 826.
 Jong, de 377, 380, 408.
 Jordan, J. H. 477, 524.
 — J. J. de 646, 666, 669.
 Jores 5, 28.
 Joseph, K. 479.
 Josephthal, F. 477.
 Joslin 157, 183.
 Jost, F. 286, 340, 341.
 Jühlich, W. 477.
 Jürgens 102, 105, 443.
 — R. 654, 679.
 Jürgensen 102.
 Jung, A. 280, 351.
 Jungblüth 779.
 Jungeblut, C. W. 477.
 Jungmann 646, 683, 726, 728.
 Junkenitz 5, 25.
 Jurine 497.
 Jurisic, P. J. 280, 319.
- Kading 729.
 Kaesper, E. 477.
 Kaffler, A. 641, 733, 734.
 Kafka 40.
 — V. 280, 321.
 Kahn, R. H. 646, 700.
- Kallner 3, 23.
 Kalmykowa 633.
 Kaminer 100.
 Kandel 733.
 Kandeke 646.
 Kaneko, R. 477.
 Kanisch 655, 723.
 Kaplanski 5, 85.
 Kapsenberg, G. 280, 290, 302.
 Karasawa, M. 477, 445, 549.
 Karger 779, 793, 833, 879.
 — P. 465, 582.
 Karl, F. 284, 292.
 Karsten, K. 492, 554.
 Kashiwado 217, 232, 244, 256.
 Kassowitz 474, 503, 544, 549, 551, 553, 779.
 — K. 477, 478, 489, 509, 541, 542, 543, 554.
 Kast, L. 646, 704.
 Kastler 5, 96.
 Katsch 214, 265.
 Kattwinkel, E. E. 642.
 Katz 218, 239, 240.
 — R. 281, 342.
 Katzenstein 757.
 Kauder, G. 280, 288.
 Kauffmann 32, 34, 110, 151.
 Kaufmann 491, 531.
 — E. 471.
 Kawa 350.
 Kawai, S. 282, 350.
 Kay 3, 79, 80.
 Kayser-Petersen, I. E. 646, 701.
 Kaznelson, P. 646, 657, 663, 673, 698, 700, 702, 704, 731.
 Keating 465.
 Keefer, C. S. 637, 646, 680, 726, 728, 731.
 Keeser 278, 351.
 Keil, W. 646, 704.
 Keilhack 102.
 Keilmann, K. 475, 544.
 Keinig 721.
 Kelemen 5, 30.
 Kellenberger, R. 478.
 Keller 103, 143, 548.
 — R. 278, 280, 320, 332.
 Kellogg, W. H. 478, 539, 542.
 Kelly 543, 547.
 Kemal 111.
 Kemmerer 108.
 Kenedy 472, 605.
 Ker 544, 545.
 Keretnitzki 265.
 Kern, W. S. 636.
 Kerppola 34, 35, 646, 739.
 — W. 280, 337.
 Kerr 646, 680, 724.
 — C. B. 478.
 Kerti 160, 205.
 Kessler, S. 645.
 Kesten, H. D. 646, 658.
 Kestner 160, 174, 177, 178, 202, 206.
- Ketzinski 646.
 Keuthe 218, 238, 239, 240.
 Keysselit 110.
 Kiefer 387.
 Kikuth 648, 708.
 Killian, H. 478, 532.
 Kindberg, L. 380, 405, 449, 456.
 Kindermann, Fr. 641.
 King 5, 57, 218, 229.
 Kingsbury, A. N. 477, 524.
 Kingsdorf 160, 186.
 Kinyoun, J. J. 478, 519.
 Kionka 102.
 Kirch, E. 478.
 Kirkbride, M. B. 478.
 Kirsch-Hoffer 380, 443.
 Kirstein 478, 556, 557.
 Kisch 100, 209.
 — B. 160, 188, 193.
 Kishi 5, 70.
 Kiss 158, 165, 166, 169, 180, 185, 704.
 — P. v. 478, 604, 610, 611, 612, 613, 614, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 627, 628.
 Kisskalt, K. 478.
 Kissling 379, 380, 386, 401, 444, 458.
 Kitasato 467.
 Kjeldahl 45, 55.
 Klapp 101.
 Klaus 101.
 Klebs, E. 478, 499, 515, 516.
 Klecinski 694.
 Kleeberg 5, 47, 65.
 Klein 5, 26, 80, 280.
 — B. 646, 728.
 — E. 478, 526.
 Kleiner, G. 646, 663, 666, 684, 702.
 Kleinmann, H. 351.
 — K. 280.
 Kleinschmidt 779.
 — H. 465, 478, 503, 540.
 Klemperer 444, 646, 691, 707, 739.
 Kliewe 479, 524, 526, 534, 556, 558.
 Klima 645, 733.
 Kline 380, 398, 403, 445.
 Klinger, R. 279, 280, 287, 291, 293, 294, 295, 296, 479, 533, 560.
 Klinke 5, 77.
 — K. 280, 323, 349, 351, 370.
 Klövekorn, G. H. 282, 363.
 Klopstock, F. 280, 291, 348.
 Klotz, M. 473, 479.
 Klump, T. G. 652, 725.
 Kmietowicz 106.
 Knack 299.
 Knaffl-Lenz, E. v. 281, 362.
 Knapp, A. 479, 524, 530.
 Knauer, H. 479.

- Kneyberg 779.
 Knipping, H. W. 280, 288.
 Knoll, W. 646, 665, 668.
 Knoller, G. 479.
 Knorr, v. 646.
 Kober, M. 479, 556.
 Kobert 107.
 Koch 400, 690.
 — Rob. 500.
 Kochmann 108, 110, 143, 151.
 — R. 479.
 Köhler 5, 60.
 Koelzer, W. 479.
 König 101, 104, 110.
 — Gg. 479.
 Königsberger 779, 796, 803,
 830, 837, 842, 846, 847,
 848, 878.
 — E. 479, 568, 570.
 Köppe 646, 665.
 Körner 479.
 Körte 380, 407, 458, 501.
 Kössler 710, 726, 727.
 Köttschau 101, 113.
 Kofanov 5, 31.
 Kohler 443.
 Kohts, O. 464, 579, 581, 582.
 Kokas, v. 218, 222, 257.
 Kolb 105.
 Koll 646, 715.
 Kolle, W. 479.
 Koller 557.
 Kollmann 461.
 — A. 479, 556, 557.
 Kolm 742, 746, 755.
 Kolmer, J. 479, 524, 531, 540,
 543, 631.
 Kolls, A. C. 280, 359.
 Kolmann 380.
 Kommreich 7, 63.
 Kopf 110.
 Koplik 218, 246, 817, 857.
 Kopter 446.
 — A. J. 380.
 Koræa 160, 165, 168, 466,
 532.
 Korányi 5, 21, 32, 34.
 — Br. v. 646, 696.
 Koranyi, Fr. v. 574, 609.
 Korsakoff 779, 788, 789, 814,
 845, 847, 854, 865.
 Korschun 479, 539, 544.
 Koschate, J. 479.
 Kossel 479, 499, 500, 501.
 Kosterlitz 101.
 Kostyal 218, 226.
 Kostyál, L. 480, 570.
 Kotschneff 111.
 Koudahl 286, 342.
 Kourilsky 377, 380, 398, 399,
 402, 407, 414, 438, 456.
 Kovacs 853.
 Kowalsky 101.
 Kowitz, H. L. 280, 288.
 Krämer, E. 485, 523.
 Krahll 350.
 Kral, A. 285, 323.
 Kramar 646, 706.
 Kramer 283.
 Krane 108.
 Krantz, W. 280, 360.
 Krasusi 103.
 Kraus 159, 166, 180, 480.
 — Fr. 742, 745, 746, 747, 748.
 — R. 465, 466, 542.
 Krause 106.
 — F. 646, 722.
 Krauß 160, 165, 167, 175, 186,
 188, 190, 201, 202, 203.
 Krawkow, U. 281, 354.
 Krebs 105.
 — H. A. 286, 350.
 — W. 279, 322.
 Krehl, v. 165.
 Krestinski, W. 480.
 Krestownikowa, W. 480, 540.
 Kretschmar 750.
 Kreuser 480, 556, 561.
 Krich, K. 640.
 Kristenson 646, 681.
 Kritschewsky 400.
 Krogh, A. 281, 288, 303.
 Krjukoff 105.
 Kroetz 101, 741, 742, 744, 748,
 755, 772.
 Krogh 160, 168, 184, 190, 196,
 200, 202, 203.
 Kroll 747.
 Kropf 109, 110, 151.
 Krückmann 480.
 Krüger, D. 281, 356.
 — H. 480, 519.
 Krukenberg 5, 60.
 Krumwiede, C. 465.
 Kruse 633.
 — W. 564.
 Kruspe 216, 240, 241.
 Kruyt, H. R. 281, 327, 332,
 348.
 Kryshanowski, W. N. 480.
 Krzywaneck 160, 180.
 Kühl 649, 695, 709.
 Külbs 201, 380, 411.
 Küntscher 54.
 Küppers 160, 166, 190.
 Küster 399.
 Küstner, H. 480.
 Küttner 647, 735.
 Kubányi 647, 735.
 Kugler, G. 484.
 Kuhn 647, 705.
 Kukens 462.
 Kully 440, 462.
 Kundratitz 6, 98, 99.
 — K. 480.
 Kunkel 647, 693, 694.
 Kusakari 6, 19.
 Kuschnarjev, M. A. 480.
 Kussmaul 507.
 Kuthy 160, 165, 180, 222, 227.
 Kutromin, N. E. 490.
 Kuwahara 92.
 Kuwahari 6.
 Kwasniewski 779, 838.
 Kylin 109.
 — E. 281, 304.
 Laache 647, 662, 703.
 Laasch, C. L. 284, 292.
 Labadie-Lagrave 571.
 Labbé 55, 56, 779, 787, 825.
 — M. 647, 719, 725.
 Labedzinski 689.
 Labes 647, 705, 706.
 Lachmet 6, 19.
 Lacomme 471.
 Ladd 647, 731.
 Lade, O. 480.
 Laennec 380, 384, 385, 392,
 407, 408, 414.
 — T. 640, 724.
 Laffaille 482.
 Laignel-Lavastine 380, 446.
 Lambert 380, 381, 402, 458.
 Lambin 647.
 Lami, G. 160, 189.
 Lamson 220.
 Land, L. 480.
 Landau 408, 647, 693.
 Landé, L. 480, 561, 574, 576.
 Landerer 101.
 Landergreen 161.
 Landois 647.
 Landon 779.
 Landouzy, L. 465.
 Landsberg 674.
 Landsteiner 735.
 — C. 353.
 — O. 281, 329, 331.
 Lang, K. 286.
 Lange 104, 125.
 — C. 281, 321.
 — C. de 779, 837, 839, 843.
 Langecker 742, 760.
 Langenbuch 501.
 Langer 106, 531.
 — H. 480, 530.
 — K. 480, 519.
 Langerhans 480, 503.
 Langley 741, 742, 745, 760,
 761.
 Langlois 380, 392.
 Langstein 506.
 — L. 281, 354, 632.
 Lankhout 779.
 Lapique 742, 747.
 Laporte 378, 443.
 Laqua 647, 735.
 Laqueur 104, 647, 706.
 Larrabee, R. C. 647, 653, 690,
 703, 724, 737.
 Lardelli 706.
 Larson, S. A. 480, 537.
 Lasègue 385, 393.
 Lassance 447.
 Laszlo 153, 161, 185.
 Lattes 735.

- Lauber 109.
 Laud 556.
 Lauda, E. 647.
 Laudat 6, 75, 76.
 Laur 728.
 Laurence 392.
 Laurens, H. 647.
 Lauter 161, 165, 168, 173.
 Lavan, J. L. 480.
 Lavergne, V. de 464, 480, 779.
 Lawrinowicz, A. 468, 524.
 Lawson, H. A. 649, 676, 677, 713, 721.
 Laycock, T. 481, 515.
 Lazarus 642, 647, 690, 705, 740.
 — P. 647.
 Leavine 779, 865.
 Lebermann 6, 25, 30, 32, 33, 35, 60, 76, 86.
 — Ferdinand I.
 Lebert, M. 277, 352, 357.
 Lecomte du Nouy, P. 281, 288, 353.
 Ledebt, S. 282.
 Lederer 7, 62, 101.
 — E. 481.
 Ledingham 464.
 Lee 7, 555.
 Leede 25.
 Leendertz 779.
 Lees 392.
 Leete, H. M. 481, 549.
 Leffkovitz, Alice 481, 555.
 Lega 6, 25.
 — G. 380.
 Lehmann, K. B. 465, 516, 528.
 — W. 654.
 Lehndorff, Heinrich 775, 779, 800, 848, 881, 888.
 Leighton, M. O. 481, 526.
 Leikola 6, 43.
 — E. 280, 337.
 Leiner 401.
 — C. 465, 562, 566, 576, 580.
 Leipert 4, 36.
 Leipold, W. 281, 322.
 Leites 218, 233, 234.
 Leitner 636, 637, 648, 649, 709, 729.
 — Z. 647, 736.
 Lejars 380.
 Lelong 378.
 Lemberger 102.
 Lemierre 380, 394, 420, 438, 447, 448, 462.
 Lenart, G. 481.
 Lenhardt, H. 647.
 Lenhartz 481, 733, 779, 827, 834, 844.
 Leonard 381.
 — G. F. 466.
 Léon-Kindberg 380, 398, 405, 412, 419, 440, 445, 447, 448, 462.
 Lephehne, O. 281, 312, 338.
 Lépine 214, 232, 241.
 Lepski, E. M. 466, 481, 541.
 Lereboullet 381, 465, 498, 563, 569, 570, 571, 585, 588, 631.
 Lereboullet, J. 484.
 — P. 481, 562.
 Lerman 637, 648, 739.
 Leroux 404.
 Leschke 741.
 — E. 281, 341, 647, 727, 732, 733, 734.
 Lesieur, Ch. 481, 531.
 Lesné 481.
 Lesser 214.
 Lebuscher 106.
 Leuret 381.
 Leuvenhook 662.
 Leva 218, 233, 258.
 Levaditi, C. 281, 362, 465.
 Levine 647, 731.
 Levinsky 281, 287.
 Levinthal, W. 481, 532.
 Levue 6, 81.
 Levy 640, 681, 725.
 Lévy 737, 740.
 — P. P. 487, 549.
 — R. 483.
 Lewandowski 742, 745.
 Lewi 98.
 Lewin 381, 779.
 Lewis 6, 52.
 — G. T. 647, 704.
 Ley 103.
 Leyden 443.
 Lian, C. 647.
 Lian, C. 647.
 Lian, C. 647.
 Liander 381.
 Liandier 392.
 Licht 218, 240, 250.
 Lichtenberg 6, 94.
 Lichtenstein 6, 81.
 Lichtmann, E. 647.
 Lichtwitz 6, 89, 95.
 — L. 281, 351.
 Lickint 6, 62.
 Lie 6, 33, 34.
 Liebermann, L. v. 281, 343, 353.
 Liebesschutz 161, 180.
 Liebesny 161, 165, 170, 175, 176, 187, 647, 706.
 Lieblein 218, 255.
 Liebig 647, 735.
 Lifschitz 103.
 Ligum 726.
 Lilienthal, H. 381, 407, 460.
 Liljestrand 104.
 Limborgh-Meijer, L. S. 481, 533.
 Lind 647, 724.
 — Tore 683.
 Lindberg 6, 21.
 — G. 647, 698.
 Lindbom, O. 647, 684, 692, 722.
 Lindemann 218, 233, 779.
 Linder, C. C. 292.
 — C. D. 281.
 — G. C. 288.
 — H. C. 287.
 Lindström-Lang 481.
 Lindhardt 160, 168.
 Linke 100, 112.
 Lintzel 108.
 Liotta, D. 647, 718.
 Lippmann, A. 481, 557, 561.
 Lipskerow, M. 481.
 Lissard, M. 481.
 Lisser 739.
 Litten 695.
 Litterer 481, 526.
 Litwakowskaja 103.
 Litzner 381.
 Livierato 6, 71, 381, 447.
 Livon 638, 706.
 Ljubinsky 481, 520.
 Lobo-Onell 277, 352, 357.
 Locher, H. 278.
 Locke 782.
 — E. A. 638.
 — -Main 481.
 Lockwood 381.
 Lodge 281, 333.
 Loeb 107.
 — L. F. 281, 356.
 Löffler 5, 11, 12, 218, 226, 235.
 — F. 481, 499, 515, 516, 517, 519, 520, 522, 523, 526, 633.
 Löhe 779, 845, 881.
 Löhner 705.
 Loeper 110, 298, 381, 441, 447.
 Löwenberg, W. 648.
 Löwenstein 102, 466.
 — E. 466, 469, 480, 481.
 Löwenthal, W. 481.
 Loewy 101, 108, 778, 779.
 Löwy, L. 481.
 Lohmann 161.
 — K. 279, 342.
 Lohrsch 214.
 Loiseau 471, 482.
 Loiseur 379, 381, 383, 448.
 Lombardi, E. 647, 722.
 Lombroso 218, 239, 240, 250.
 Lomikovsky 6, 33.
 London 218, 226, 275.
 Longchamps 647.
 Londé 825.
 Longhlin 728.
 Longcope 780, 798, 811, 825, 827, 828, 830, 836, 844, 845, 855, 863.
 Looney 6, 48.
 Loos 482.
 Lo Presti, A. 492, 526.
 Lordelli 647.
 Lorentz 780, 812, 841, 842, 844, 846.
 — Fr. H. 482, 536.
 Lottig, H. 648, 723.

- Lottrup 731.
 Lotze 648, 717.
 Loubet 780.
 Loughlin 710.
 Louvet 377.
 Lovrekovich, St. 482, 525.
 Lowel 6, 24.
 Lubarsch 571, 782.
 Lubienecki 109.
 Lublin 161, 200.
 Lublinski 482, 780, 805.
 Lubowski, R. 482, 531.
 Lucas 780.
 Luck 163, 180.
 Lucksch 648.
 Ludany 218.
 Ludwig 10.
 Luithlen 108, 141.
 Lundin 107, 139.
 Lundsgaard 161, 172, 180, 181.
 — C. 281, 287, 288, 292.
 Lurie 103.
 Lurz 18.
 Lusk 161, 164, 165, 167, 168,
 175, 179, 180, 185, 187,
 192.
 Lust 780, 801.
 Lustig, B. 281, 288, 342, 352,
 353, 370.
 Lutembacher 466, 561, 609,
 614.
 Luy 6, 36.
 Lyman 754.
 Lynah 462.
 — H. L. 482.
 Lyttle 780.
- Maase 110, 151.
 McCallum 106, 648, 693, 728.
 McCann 684.
 McCartney J. E. 469 470,
 555, 558, 560.
 McClellan 161, 166, 184, 187.
 McClure 6, 23, 24, 218, 220,
 240, 260.
 McCriè, S. G. 639, 662, 711,
 712, 723.
 McCulloch 470, 605, 606, 607,
 608, 609, 610, 611, 614,
 627, 629.
 McDaniel, O. 494, 519.
 McEntee, J. C. J. 477, 540.
 Macfadyan, A. 482, 526.
 McFarlane, W. M. 475.
 McGarrity 478, 544, 545.
 McGhee 704.
 McGinnes, G. F. 471.
 McGuigan 355, 356.
 McGuire, P. F. 475, 556.
 McHargue 109.
 Macht 648, 682, 740.
 McIntosh 9.
 McKay 7, 53, 61, 92.
 Mackay 726, 727.
 McKee, Clara M. 469, 531.
- Mackenzie, G. M. 648, 738.
 — I. 486, 605, 619.
 Mackey 780, 841.
 Mackie, E. P. 641.
 McKinlay 777, 867.
 McKinley 720, 798, 841, 846,
 863, 887.
 Mac Klay 381.
 McLean 3, 56, 57, 59.
 McPeak 648, 721, 723.
 Madsen, Th. 308, 482, 488,
 552.
 Magath 161, 192.
 Magendantz 164, 186.
 Magitot, A. 282, 302, 321, 323.
 Magnus 104 218 226 742,
 750.
 — -Alsleben 605.
 — -Levy 86, 161, 165, 167,
 168, 173, 174, 175, 177,
 183, 184, 185, 200.
 — — A. 282, 300.
 Magnussen 781.
 Magyar, F. 482.
 Mainzer 6, 31, 84, 85, 87.
 Maitland 651.
 Majanz 637, 736.
 Malandkar 221, 256.
 Malassez 648, 703.
 Malczynski 162, 188.
 Maliwa 105, 126.
 Mallardo, A. 282, 302.
 Mandru 6, 16.
 Mann 161, 164, 166, 192, 648,
 709.
 — E. 492.
 — Fr. 164, 180.
 Manoussakis 544.
 Mansfeld 161, 193, 218, 228.
 — G. 648, 738.
 Mansheim, Elisabeth 482, 525.
 Manson-Bahr 648, 725.
 Manwaring, W. 482.
 Manwell, J. 656.
 Marchand 780.
 Marchionini 102.
 Marcuse, K. 482.
 Maresch 400.
 Marfan 386, 465, 562, 563, 564,
 566, 567, 568, 569, 570,
 571, 576, 584, 585, 588,
 622.
 Marfard, A. B. 482.
 Margreth, G. 648, 728.
 Marie, P. L. 465, 466, 549,
 561.
 Marietta 381, 411.
 Mariner, H. 492.
 Marion 860.
 Mark 159, 161, 166, 170, 171,
 186, 187, 188, 189, 202,
 205, 207, 209, 210.
 — Robert E. 156.
 Marks 220.
 Marpmann 394.
 Marquézy 481.
- Marshall 6, 13, 283, 348, 350,
 776.
 — B. C. 475, 534, 551.
 — E. K. 282, 306.
 Martin 101, 115, 465, 482, 535,
 536, 564, 570.
 — L. 465, 524, 525, 566, 582.
 Martius 730.
 Marvin, H. M. 482.
 Marwin 605.
 Marx 6, 7, 15, 25, 26, 161, 206.
 Marza 7.
 Masing 648.
 Mason 381, 403.
 — H. Edward 648, 723.
 Massolin 404.
 Masson, O. 282, 333
 Matsamura 644, 693, 697.
 Matsumura, S. 282.
 Matthes 101, 114.
 Mattison 6, 52.
 Matthew, C. W. 283, 295.
 Matzumura, J. 353.
 Mauermann, O. 479, 539, 544.
 Maurer 7, 92.
 — S. 652, 680, 710, 724, 726,
 728.
 Mausbacher 780, 825, 833.
 May 381.
 — P. M. 482.
 Mayer 107, 239, 240, 282, 361,
 362, 648, 708, 780.
 — P. 265.
 — R. L. 282.
 Mayerson, H. S. 647, 740.
 Maynard 648.
 Mayr 35.
 Mazza 381, 448.
 Means 157, 165, 176, 637, 662,
 728.
 — J. H. 648, 666, 739.
 Mecklenburg 7, 97.
 Medearis 648, 685.
 Meekin, Th. L. 639, 714.
 Megrail, E. 485, 548.
 Mehring 164.
 Meier 157, 183, 192, 780.
 — E. 482.
 Meigs 571.
 Meinertz, H. 648, 691.
 Melchior 400.
 Mellanby 218, 226.
 Melland, Ch. H. 648, 723.
 Mellon, R. R. 482, 530.
 Meltzer 105.
 Memmen 222.
 Memmesheimer, A. 282, 363.
 Memminger 162.
 Mendel 162, 171.
 Menetrier 648, 709.
 Menses, C. 214.
 Merckelbach 7, 41.
 Messerer 101.
 Messiner, I. 275, 282, 290.
 Messner 156.
 Mestrezat 282, 302.

- Mestrezat, W. 282, 321, 323, 324.
 Metalnikov, S. 486.
 Mettenbach 856.
 Mettenheimer 780.
 Mettenhauser 833.
 Mettier 648, 702.
 Meulengracht 161, 207.
 — E. 648, 662, 664, 681, 698, 702, 717, 719, 727, 731, 732, 733, 734.
 Meyer 105, 106, 160, 161, 163, 165, 168, 180, 187, 189, 560, 636, 693.
 — E. 107.
 — H. 482, 483.
 — J. 483, 587.
 — L. F. 214, 780.
 — O. B. 304.
 — P. 282, 303, 304.
 — R. 649.
 — R. L. 360.
 — S. 482, 634.
 — Selma 586.
 — Torkild 639.
 — Willi 460.
 — -Betz 106.
 — -Bisch 107, 140, 665, 669.
 Meyerhof 161, 193.
 Michael 709.
 Michaelis 86, 99, 161, 192, 216, 228.
 — L. 282, 290, 306, 324, 329, 331, 337, 350, 355, 356.
 Michaud 161, 171.
 Michel 649.
 Michiels, J. 482, 539.
 Middleton, W. S. 649, 678, 680, 725, 726, 727.
 Mierson 462.
 Miescher 228.
 Milark, H. 649.
 Millar 651, 662.
 Miller 108, 380, 402, 458.
 Mills, E. S. 649, 722.
 Minerwin, S. 466.
 Minett, F. C. 482, 526.
 Minibeck 217.
 Minot 161, 195, 780.
 — G. R. 638, 639, 648, 649, 658, 676, 677, 678, 680, 681, 682, 683, 685, 689, 702, 704, 711, 712, 713, 714, 715, 718, 720, 721, 722, 725, 728.
 Mirich 887.
 Mirisch 796.
 Mischer 218.
 Mislowitzer 653, 706.
 Mitchell 158, 189.
 — A. G. 467.
 Mitteldorf 381.
 Miyagi 731.
 Miyazaki, K. 156.
 Mjassnikow 219, 235.
 Möllendorff, W. v. 282, 306, 307, 322.
 Möller 9.
 Möller 7, 55.
 Mönckeberg 571, 604, 605, 609.
 Mörch, J. J. 482.
 — J. R. 493.
 Mörner, K. 282, 290, 354.
 Moggi, D. 482.
 Mohr 214, 215, 379, 465.
 Moir 780.
 Moisesco 383.
 Moldawsky 649, 672, 674.
 Moldovan, J. 483, 538, 555.
 Molitor 7, 22, 107, 161, 204.
 Moll 294.
 — B. 282.
 — E. 291.
 — L. 292.
 Mollow, W. 282, 297.
 Molnar 158, 215, 381, 444, 740.
 Moloney, P. J. 483.
 Monakow 57.
 Mond, R. 282, 302, 351.
 Mondon, H. 649, 718.
 Monias 7, 71.
 Monroe, R. T. 649, 662, 683, 685.
 Montefusco, A. 483, 526.
 Monteguti 67.
 Monti 564.
 Moody, E. E. 483, 553.
 Moog 102.
 Moor 219.
 — H. F. 649.
 Moore 227, 282, 302, 381, 387, 462.
 Moorhouse, V. H. K. 276, 349.
 Moraczewski 109.
 Moral 649.
 Morawitz, P. 283, 287, 293, 295, 296, 649, 675, 679, 691, 695, 696, 698, 701, 704, 705, 709, 712, 728, 730, 731, 736, 780.
 Morax, V. 483.
 Moreau 377, 381, 399, 439, 445.
 Morelli 381, 448.
 Morenas 379.
 Moretti 7, 74.
 Morgan 381.
 Morgan, H. S. 651, 724, 737.
 Morgenroth, H. 483.
 — J. 483.
 Morley 780, 782, 797, 798, 804, 815, 833, 839, 842, 856.
 Morlock 448.
 Moro, E. 475, 548.
 Morse 780, 798.
 — Mary E. 483, 524, 530, 531.
 Moshage, E. L. 479, 540, 543.
 Moss, W. R. 475, 551, 556.
 Most 381, 402, 780.
 Mottran 219, 257.
 Mougot 110.
 Moulonguet 381, 462.
 Mournignant 481.
 Moussous 780, 785, 786, 805, 825.
 Moynihan 731.
 Mozer, G. 483.
 — M. 483, 487.
 Mras, F. 283, 363.
 Mühsam 649, 691.
 Müller 7, 63, 166, 207, 219, 235, 240, 244, 402, 693, 706, 741.
 — C. 161, 204.
 — E. 483, 506.
 — F. 231, 232, 257, 261, 649, 650.
 — Fr. 219, 650, 709.
 — Fr. v. 162, 163, 165, 172, 182, 186, 187, 190, 207.
 — Franz 695.
 — Friedrich 245.
 — G. L. 650.
 — L. R. 772.
 — O. 101, 104, 124.
 Mündel 780, 846, 861.
 — F. 469, 536.
 Mulder 162, 180, 193.
 Mulert 162, 165, 166, 180.
 Muller, G. L. 656.
 Mulzer 162, 202, 203, 204.
 Mumilla 9, 59, 60.
 Munk 39, 104, 105, 214, 219, 224, 225, 230, 231.
 — J. 483.
 Murakami, I. 283, 340.
 Murchie, J. T. 493, 527.
 Murdock 649, 724, 725, 728.
 Murlin 174.
 Murphy 157, 161, 162, 195, 206, 207.
 — W. P. 637, 638, 639, 649, 652, 658, 662, 666, 676, 677, 678, 680, 681, 682, 683, 685, 700, 702, 711, 712, 713, 714, 716, 718, 719, 720, 721, 722, 725, 726, 727, 728.
 Murray 629, 853.
 Mussliner, S. 479.
 Muttermilch 399.
 Myagi, J. 650.
 Myers, V. C. 636, 650, 704.
 Myerson 381.
 Naegeli 780, 796, 801, 841, 879.
 — O. 650, 660, 663, 664, 666, 667, 669, 672, 673, 675, 680, 684, 688, 689, 694, 698, 702, 703, 706, 707, 708, 717, 718, 721, 722, 723, 725, 728, 729, 730, 731, 738.
 Nageotte, I. 283, 302.

- Nakada 7, 82.
 Nakasima 230.
 Nammack 650, 708.
 Nanta 780.
 Narbeshuber 7, 93.
 — K. 650, 691, 708, 732, 737.
 Nassau, E. 483.
 Nassett 162, 182.
 Nasso, Ivo 483.
 Nast 708.
 Natanson 4, 5, 28.
 Nathan 7, 93.
 Nathanson 483, 611, 622.
 Nather 381.
 Nattan-Larrier 483, 551.
 Naunyn, B. 219, 262, 283, 341, 614.
 Navaro, R. 474.
 Nechtchadimenko, M. 483.
 Nedrigailoff, V. I. 483, 525.
 Nedzvetski 231, 235.
 Neidhardt, K. 645, 650, 682.
 Neidhart 162, 207.
 Neighbors 648, 721, 723.
 Neill, J. M. 483, 544.
 Neisser 517, 519, 520, 537, 631, 632, 650, 707.
 — H. 475.
 — M. 484.
 Nekludow, W. N. 283, 342.
 Nelis, P. 484, 537.
 Nelken 780, 825, 846, 869.
 Nelson, E. 480, 537.
 Nemeth 8, 38.
 Nencki 107, 219, 226.
 Nepveux 6.
 Nerking 219, 228.
 Nesbit 381, 402.
 Nesterovsky 103.
 Neswedski 219.
 Netter, A. 484.
 — H. 282, 302, 351.
 Neu 650, 739.
 Neubauer 162, 192.
 Neuberg 51.
 Neuburger 650, 718.
 Neufeld, F. 484.
 Neuhausen 283, 348, 350.
 — B. S. 350.
 Neumann 516, 528, 650, 655, 682, 705, 780, 785, 786, 789, 791, 804, 888.
 — E. 484.
 — H. 785.
 — R. O. 465.
 — W. 381.
 Neusser 265.
 Never 162, 193, 219, 257.
 Newburgh 6, 19.
 Newton, H. F. 650.
 Ney, O. 650.
 Nichols, H. J. 484, 555, 557, 558.
 Niemann 219, 239, 240, 246.
 Niemeyer 650, 693, 698.
 Nierenstein, X. 283, 361.
 Nietzsche 163, 211.
 Nikitin, A. 484.
 Nishida, B. 283, 340.
 Nishino, C. 484, 556, 557.
 Nishiura 644, 706.
 Nisimaru 7, 90.
 Nissen 650, 694, 701.
 Nitschke, A. 283, 349.
 Nittis, S. 650.
 Nobécourt, P. 484.
 Nobel, E. 472.
 Noel, W. 490.
 Nørby 7, 79.
 Noguchi, H. 283, 353.
 Noll 219, 225, 228.
 Nomura 219, 222, 230, 235.
 Nonnenbruch 5, 26, 80.
 Noorden, v. 650, 694, 696, 698, 708.
 — C. v. 214, 252, 265.
 Nord, Folke 188.
 Norgaard 642, 665.
 Norn 7, 74.
 Northrup, W. P. 484.
 Nothhaas 162, 165, 178, 187, 193, 202, 203, 204.
 Nothmann 219, 242, 243, 250.
 Noureddine, O. 484.
 Noyons 109.
 Nuber 443.
 Nülle, Marie 464.
 Nuttal, G. H. F. 465.
 Nyári, L. 650, 717.
 Nyfeldt, A. 641, 731, 738.
 — Aage 780, 801, 852.
 Nyström, G. 651.
 Obermeyer, F. 283, 341.
 O'Brien, R. A. 470, 473, 484, 539, 541, 547, 550.
 Ochsenius 484, 780.
 Ochsner 381, 402.
 O'Dwyer 505.
 Oehlecker 644, 651, 658, 735, 736.
 Öhler 101.
 Oehme 7, 72, 142, 651.
 — C. 107, 108.
 — M. 108.
 Oeholm 283, 325, 356.
 Oertel 7, 50, 500.
 Oestreich 651, 708.
 Oeter 216.
 Ogiu 742, 745.
 O'Hara 642, 737.
 Ohno, M. 651, 662.
 Okell 524, 547, 550, 633.
 Okkel, C. C. 484.
 Oliver 379.
 — J. 283, 361.
 — Th. 658.
 Olivet 7, 72, 91.
 — S. 651, 684.
 Olshausen 162, 171, 175.
 Opitz 651, 654, 683, 721, 736, 780, 781, 805.
 — H. 484, 543, 553.
 Oppenheimer 159, 214, 215.
 Ordway 651, 681, 711, 712, 723, 737.
 Orgler 780, 833.
 Ornstein 2, 77.
 — O. 284, 292, 484.
 Orosz, D. 484.
 Osborne 162, 171.
 Osgood 651, 666.
 — H. 484.
 Osler 780.
 Ossoinig, K. 485.
 Ostwald, Wo. 283, 302, 306, 308.
 Ottenstein 102.
 Otto, R. 485.
 Oumansky 379, 439.
 Overton 127, 128.
 Ozu 7, 76.
 Packard 381.
 Padari, C. 651.
 Padtberg 107, 140.
 Paetow, H. 284.
 Paetsch 468.
 Paillard 381.
 Paiseau 439.
 Paiseau 381.
 Pakozdy, K. 651, 664.
 Pal 162, 207.
 — I. 651, 711, 723, 725, 728.
 Palios 110.
 Palliard 378.
 Panaitescu, V. 485, 542, 547.
 Panhuysen, A. 477.
 Pannewitz 7, 86.
 Pansdorf 219, 237.
 Panton 651, 708, 725.
 Panum 651.
 Pape, M. 485, 493, 559.
 Papilian 651, 674.
 Papin 381, 457.
 Papp 158, 185.
 Pappenheim 780.
 — A. 651, 660, 663, 664, 672, 690, 695.
 Parade 104.
 Paraf 399.
 Parent 776.
 Parhon 109.
 Parish, H. J. 485, 532, 548, 549, 550, 633.
 Parisot 444.
 Park, F. E. 651, 739.
 — W. H. 465, 485, 504, 505, 526, 535, 543, 548, 549, 559, 560.
 — West 788, 789, 826, 830, 856, 865.
 Parker 219, 227.
 Parkes-Weber 829, 881.
 Parkinson 485, 605.

- Parsons, T. B. 233.
 Paschkis, K. 651, 678, 683.
 Passey, R. D. 651, 662.
 Passini 401.
 Pasteur 499.
 Patourel 377.
 Patterson 780.
 Paul 219, 246.
 — Th. 641, 643, 696.
 Paulesco 7.
 Pauli, Fr. 465, 497.
 — Wo. 278, 283, 288, 329, 331, 334.
 Paunz, v. 7, 91.
 Pavy 162, 186.
 — F. W. 283, 354.
 Pawlow 105, 758.
 Peabody 183.
 — F. W. 651, 674, 679, 728.
 Pearcey 633.
 Pearsons 662.
 Pechterewa 782.
 Pecori, G. 485, 546.
 Peemöller 382, 444.
 Peiser 251.
 Pellegrini 7, 26, 162, 195.
 Pelnaf 781.
 Pembrey 157, 189.
 Pencier, de 162, 206.
 Penzoldt 105, 162, 186, 203, 443.
 Pepper, O. H. 651, 679.
 Percy 735.
 Perfetti, L. 485.
 Pergola 520, 523, 524.
 Periti 7, 49.
 Perkins 448.
 — R. G. 485, 548.
 Perlzweig, W. A. 283, 298, 299.
 Perrin 109, 110, 382, 398, 444.
 Persons, E. L. 641, 685.
 Perthes 400, 401.
 Perutz 2, 23.
 Pesch, K. 485, 523.
 Pessel 778, 811, 816, 832, 840, 842, 863, 876.
 Petermann 883.
 Peters 7, 85, 382.
 — B. A. 485.
 Petersen 25.
 Peterson 283.
 — R. 651, 690, 724, 737.
 Petow 101, 112.
 — H. 348, 349.
 Petrányi 7, 31, 651, 705.
 Petresco 647, 719.
 Petruschky 401, 485.
 Petschaker 443.
 Pettenkofer 164.
 Pewsner 106.
 Peyre 3, 7, 44, 48.
 Pezoldt 106.
 Pfandler 465, 777, 780.
 — M. v. 485, 562, 581.
 Pfeffer 5, 87.
 Pfeiffer, Emil 780, 781, 784, 785, 786, 787, 788, 792, 793, 794, 797, 799, 800, 801, 802, 806, 809, 817, 820, 822, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 845, 847, 858, 859, 860, 861, 864, 876, 887, 888.
 Pflanz, E. 489, 551.
 Pflüger 162, 165, 168, 183, 219, 220, 224, 226, 227, 230, 752.
 Phillips, F. A. 651.
 Pianko 4, 51.
 Piazza 58.
 Pichot, G. 487.
 Pick 742, 746, 755.
 — E. F. 465.
 — E. P. 279, 283, 288, 305.
 Pico 109.
 Picot 382, 430.
 Pieper, E. 485, 556, 557, 558.
 Pierce 162, 182.
 Piery 382, 448.
 Pièttre 283, 302.
 Pijper, A. 651.
 Pilod 549, 779.
 Pilot 382, 401, 402, 403.
 Pilrod, M. 493.
 Pilz 110.
 Pincussen 214, 215, 224.
 Pinkus 283, 640.
 Pique 379.
 Pirquet, Cl. v. 465, 504.
 Piton, R. 651, 706.
 Pitres 464.
 Planteydt-Dobrepal, M. J. 485.
 Plass, E. D. 295.
 — I. D. 283.
 Plate 101.
 Platou 485.
 Plaut 158, 161, 175, 176, 180, 187, 192, 382, 400, 444.
 — R. 162.
 Plesch, J. 651, 739.
 Pleskó, L. 485.
 Pletnew 7, 60.
 Plichet, A. 487.
 Pockels, W. 485, 486.
 Podrobitz, J. 467.
 Pötter, A. 486, 538.
 Pohl 288.
 Pohle, K. 651, 662.
 Polages 7, 62, 69.
 Polano, O. 486, 551.
 Polanyi, M. 283, 320, 355.
 Polland 603.
 Pollet 640, 681, 725, 737.
 Pollitzer 162, 165, 167, 176.
 Polotzky 280, 306, 307.
 Poncy, de 638, 706.
 Ponder 519.
 — E. 651, 662, 668.
 Ponomarew, A. 484, 486.
 Ponticaccia, L. D. 652, 683, 725, 728.
 Pope, A. S. 489.
 — C. G. 473, 540.
 Popper 8, 42.
 Popper, H. 283, 341.
 Porges 105, 162, 204, 220, 252, 254, 652.
 Porter, W. B. 652, 678, 680, 715, 716, 725.
 Pospeloff 222, 247.
 Pospischil 102.
 Pospischill, D. 486.
 Pottenger 382.
 Potter 781, 874.
 — Fr. de 468, 487, 542.
 Pouchet 706.
 Poullson 8, 35, 97.
 Powell 158, 189.
 — H. M. 486, 533.
 Powers, J. H. 652, 680, 700, 702, 725, 726.
 Prado-Tagle, E. 652, 739.
 Pratt 218, 220, 239, 240.
 Préfellerie 420.
 Preisich 580.
 Preobraschensky 8, 34.
 Preuß 796, 887.
 Prez, du 700.
 Price 486, 605, 619, 781.
 — Jones, C. 652, 662, 664.
 Prichard 382.
 Priestley 108.
 — H. 486, 524, 530.
 Prigge, R. 486.
 Prip, H. 486, 559, 560.
 Pritchard 461.
 Progulski, St. 486.
 Protassow 781, 785, 794, 832, 845.
 Prüfer 7, 91.
 Pruen 826.
 Pruvost 382.
 Przekowski, W. 486, 531.
 Ptaszek 162, 188.
 Puech 8, 47.
 Pütter 11.
 Pulfer, H. 652, 712.
 Quagliarello 354.
 Quagliariello, G. 283.
 Querner, E. 277, 338.
 Quetsch 107.
 Quincke 32, 102, 382, 652, 662, 693, 695, 698, 736.
 Quiroga, R. 524.
 Raab 8, 25.
 Rabinowitsch 8, 70.
 Rabson 8, 69.
 Rachford 220, 226.
 Rachmilewitz 6, 87.
 Radmakers 106.
 Radford-Rolleston 781, 846.
 Radin 106.
 Radziejewski 105, 220, 230.

- Raehlmann 283, 305.
 Ragu 378, 443.
 Raiziss, G. W. 283, 360.
 Rakuzin-Flieher 486.
 Ramdohr 392.
 Rameantzu 62.
 Ramon 483, 493, 499, 504, 537.
 — G. 467, 486, 487, 551.
 Ramond 396.
 Ranke, H. v. 487, 499, 500, 564.
 Ranneautzu 4.
 Ransom, S. 494.
 Rapoport, L. 285.
 Rappaport 8.
 Rapport 163, 164, 165, 179, 181, 192.
 Rathery 8, 70, 75, 382.
 Rauc, A. 276.
 Rauchfuss, C. 464, 508, 564, 583, 584, 585, 591, 781, 785, 786, 790, 811, 826, 827.
 Raudoin 354.
 Rausch, Z. 652, 703.
 Ravaut 881.
 Rawitzer, W. 278, 319.
 Raynaud, Maurice 377.
 Reale 382.
 Realmuto, L. 636.
 Recht 8, 24.
 Recknagel, K. 283, 341.
 Reckzeh 652, 728.
 Reddik 781.
 Redlich, Fr. 486.
 Regimbeau 382.
 Rehberg 5, 13, 14.
 Rehn 86.
 — F. 487, 553, 559, 568.
 Reicher 220, 233.
 Reichert 108, 145, 781.
 Reichmann 382, 448.
 Reid-Hunt 742, 760.
 Reimann 636, 640, 654, 680, 694.
 — F. 635, 652, 698, 699, 700, 702, 729.
 Rein 105, 128.
 Reiner, L. 283, 290, 291.
 Reinhardt 652, 705.
 Reinitz, N. 652, 728.
 Reinwein 161, 162, 165, 170, 171, 181, 182, 193, 201.
 Reis, van der 226.
 Reiss 106, 283, 287.
 Reist 652, 737.
 Reiter, H. 487.
 Remak 515.
 Rembe 781.
 Remesow 108.
 Renaud 549.
 Renault, J. 487.
 Renaux 487.
 Rennie, Th. A. C. 645, 733.
 Renshaw, A. 652, 733.
 Repotton 378.
 Reschad 781.
 Rettig 159, 160, 165, 180, 186, 202, 204.
 Reye, E. 487, 568.
 Reyes, C. 487, 526.
 Reymann, C. G. 487.
 — G. C. 284, 372.
 Reznikoff, P. 652, 712.
 Ribadeau-Dumas 487, 556, 557, 581.
 Ricci 66.
 Rich 61, 382.
 Richards 108.
 Richardson, L. V. 483, 571.
 — W. 648, 652, 725, 728.
 Riche 164, 165, 168, 185.
 Richet, C. 162, 185, 186.
 Richter, O. 652, 680, 724, 726.
 — -Quittner 277, 356.
 — — M. 284, 350.
 Riddle, M. 653, 677, 716, 717, 728.
 Riddock 708.
 Riebold, G. 468, 487, 534.
 Rieger 758.
 Riemsdijk, N. van, 487, 488, 534, 632.
 Rienhoff, W. F. 641, 731.
 Rieter, S. 488.
 Riley, W. H. 653, 731.
 Rillier 382, 392.
 Rilliet 465, 578, 584.
 Ringer 163, 181.
 Rinne 501.
 Rioch 8, 27, 28.
 Riser 631.
 Rist 382, 438, 488.
 Ritter 632, 633.
 Roaf 282, 302.
 Roberts 40.
 — J. E. 382.
 Robertson 302, 304.
 Robinson 79, 460.
 — H. W. 277.
 Robscheit-Robbins, F. S. 653, 655, 657, 669, 702, 708, 709, 727.
 Roch 50.
 Rockwood 219, 227.
 Röhmann 220, 247.
 Röhrich 18.
 Römer, P. H. 488, 532, 538, 539, 542, 548, 551, 552.
 Roese 157, 193.
 Rösler 109.
 Roesling 781.
 Roessingh 637, 694, 695.
 — S. 653, 673.
 Roger 8, 16, 48, 73, 424.
 — H. 488.
 Rohmer, P. 488, 604, 605, 609.
 Rohner 775, 799, 807, 816, 817, 832, 846, 854, 863, 871.
 Rohrer 163, 183.
 Rokitansky 507.
 Roland 526.
 Rolleston 488, 781, 846.
 Rolly 163, 168, 173, 177.
 Roman 400.
 Rominger 107.
 — E. 482.
 Rona 158, 159, 163, 182, 214, 290, 329, 350, 355, 356, 398, 706.
 — P. 284, 324, 348, 349.
 — T. 282.
 Rondoni 163, 205.
 Root 29.
 Rosen, I. 278.
 Rosenbaum, S. 488.
 Rosenberg 8, 70, 77, 86, 87.
 — W. 653.
 Rosenfeld 779, 845, 881.
 Rosenow, G. 653, 711, 718, 728, 733.
 Rosenquist 663.
 Rosenstein 219, 230.
 Rosenthal 220, 268, 338, 378, 399, 433, 448, 781.
 — E. 312.
 — F. 254, 260, 284, 339.
 — Sandford M., 284, 306, 312, 338, 353.
 Rosin 653, 672, 673.
 Rosling, E. 488, 553.
 Rossi 220, 225, 736.
 Roth 382.
 Roubitschek 106.
 Rouillard 377.
 Rousseau-Saint-Philippe 781, 805.
 Roussy 404.
 Roux, E. 488, 499, 501, 519, 520, 524, 525, 526, 534, 535, 559, 564.
 — -Berger 382, 448, 457.
 Rowe, A. H. 284, 287, 298.
 Rowlands, S. 482.
 Rowntree 217, 228, 275, 300, 319, 355.
 Royar 465.
 Rozanoff, S. 466.
 Rozenblatt 105.
 Ruault 585.
 Rubinstein 102.
 Rubner 102, 163, 165, 166, 168, 170, 174, 175, 177, 179, 190, 191.
 Rucker, J. E. 652, 725.
 Rudder, B. de 488.
 Rudolf 781, 795.
 Ruf 8, 34.
 Ruhrah 778.
 Ruhrah, John 496.
 Ruppel, W. G. 284, 288, 292.
 Rusjajewa-Oparina 222, 268.
 Russel 8, 17, 382, 404.
 — J. S. R. 653.
 Russo 382, 443.
 Rusznýák 8, 38, 73.

- Rusznjak, St. 284, 291, 300, 350, 355, 356, 370.
 Rykens 782.
- Saal 728.
 Sachs, H. 284, 353.
 Sacquepée 559.
 Saemisch 832.
 Saheki 43.
 Sahlgren 8, 30.
 Sahli 284, 303.
 Saint-Germain 565.
 Sako 5, 83.
 Salecker 110, 151.
 Salge, B. 488, 552.
 Salkowski, E. 488, 534.
 Salomon 161, 192, 220, 234, 237, 238, 243, 251, 252, 255.
 Salomonsen, C. J. 488, 551.
 Salter, W. F. 639, 677, 713, 715.
 Salverson 781.
 Salvesen 298.
 Salzmann 104, 653, 664, 665, 680, 724.
 Sames, Th. 488.
 Samson 8, 40.
 — I. I. 649.
 — I. W. 284, 358.
 Sampson 704.
 Samuely 275, 292.
 Sanarelli 382, 400.
 Sancho, Garcia 468, 532.
 Sandall 781.
 Sandberg 781.
 Sanders 158.
 Sandiford 158, 169.
 Saneyoski 647, 653, 705, 708.
 Sanné 603.
 Santa 382, 430.
 Sargent, F. C. 639, 713, 714.
 Sassler 8, 96.
 Sato, K. 489.
 Sattler 214.
 Sauerbeck 560.
 Sauerbruch 382, 440, 455, 457, 458, 460.
 Sauvan 382.
 Saxl 363, 644, 706.
 Saynisch, N. 489, 604.
 Scaffidi, V. 284, 302.
 Scamman, Cl. L. 489.
 Schaaning 8, 78.
 Schaber 221, 268.
 — H. 489.
 Schade 102, 126.
 — H. 284, 288, 302, 303, 351, 366.
 Schadow 161, 163, 175, 180.
 Schaefer, M. 653.
 Schäfer 220, 229.
 — Maria 701.
 Schaeffer, H. 489, 526.
- Schäffer 461, 781, 792, 813, 826.
 — Kay 861.
 Schaffner 515.
 Schall 195.
 Schanz, B. 534.
 — F. 489.
 Scharf 107, 139.
 Schaudt 220, 226.
 Schaumann 653, 662, 663, 683, 690.
 Schazillo 103.
 Scheer 781, 814, 820, 832, 833, 842, 854, 855, 856, 861, 862.
 — van der 214, 256.
 Scheidl 653, 731.
 Scheller, R. 489, 559.
 Schembra 226.
 Scheminzky 8, 11.
 Scheps 216, 258.
 Scherer 40, 725.
 Scherk 8, 63.
 — G. 284, 352.
 Schesterikowa 101, 103.
 Scheunert 214.
 Schick, B. 465, 476, 477, 482, 489, 504, 509, 510, 539, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 553, 562, 575, 581.
 Schiek 284.
 Schiering 102, 103.
 Schiff 220, 228, 781.
 Schiffner 779.
 Schild 741.
 Schilf 742, 746, 761.
 Schiller 781.
 Schilling 653, 663, 672, 679, 681, 712, 716, 717, 718, 719, 720, 722, 723, 726, 727, 729, 781.
 Schindel 221.
 Schittenhelm 89, 158, 177, 214, 220, 638, 653, 778, 856.
 Schlapp 5, 47.
 Schlatter 220, 255.
 Schlayer 90.
 Schlegel 9, 37.
 Schleissner 781, 791.
 Schlesinger 214, 382, 437.
 — W. 653, 681, 728.
 Schlichter 537.
 Schliephake 163, 206.
 Schlikoff 101.
 Schloss 580.
 Schlossmann 403, 465, 497, 581, 777, 780.
 — A. 489.
 Schlüter 383, 387, 390, 402, 403.
 Schlumm 163, 173, 184, 190, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 207, 208, 209, 210.
 Schmalfuss, H. 320.
 Schmaus 288.
- Schmegg 102.
 Schmerel 8.
 Schmerl 78, 79.
 Schmid 2, 20, 21, 48.
 — A. 489, 551.
 Schmidt 260, 265, 481, 653, 737.
 — Ad. 214, 220, 238, 245, 250, 252, 256, 265.
 — H. 465, 471, 489.
 — M. B. 693.
 — P. 631.
 — R. 698, 702, 703, 704.
 — S. 482.
 — Ott 220, 253.
 Schmidtheiny 781, 796, 811, 826, 829, 831, 841, 855, 884.
 Schmiedeberg 653, 694.
 Schmitz 163, 192, 214.
 — H. W. 646, 704.
 — K. E. F. 489, 490, 519, 532, 533.
 Schmorl 284.
 Schneider 8, 163, 211, 781.
 — C. 88.
 Schober 105, 781.
 Schoch, E. 479, 560.
 Schock 533.
 Schoedel, J. 490.
 Schoen 653, 674.
 Schönberger, M. 490.
 Schöne, Ch. 490.
 Schönheimer 221, 235.
 Schöpp 163, 177.
 Schött 653, 737.
 Scholl 217, 225, 227.
 Scholley 556.
 Scholz 109.
 — G. 490.
 — W. 489, 490.
 Schott 104, 123.
 Schottelius, M. 490, 522.
 Schottmüller 383, 401, 654, 680, 683, 711, 716, 718, 721, 724, 728, 729.
 Schoumow 107.
 Schpossberger, H. 479.
 Schrader, E. 490.
 Schramm 657.
 Schrandt 559.
 Schreiber, H. 285, 352.
 Schreus, H. Th. 285, 361.
 Schreuss, H. Ph. 361.
 Schridde 781.
 Schroeder 163, 766.
 Schröder, M. C. 485.
 — W. 193.
 Schubert, O. 472.
 Schuchardt 107.
 Schule 105.
 Schüler 221.
 Schürer, J. 490.
 Schürmeyer 161, 185, 657, 662, 666.
 Schütz 105, 106, 217, 226.

- Schulemann, W. 285, 337, 364.
Schulten 8, 40.
— H. 285, 306, 654, 661, 683, 698, 700, 702, 716, 717, 719, 720, 722, 728, 729, 737.
Schultz 444, 781, 796, 801, 829, 830, 847, 885, 886, 887.
— E. 654, 733.
— Werner 795, 796, 888.
Schultze 101.
Schulz 8, 82.
— F. N. 214, 234.
Schumacher 654, 706.
Schuster 8.
Schustrow 654, 705.
Schvedel 556, 557.
Schwab 655, 701, 706, 708.
Schwalbe, J. 506, 507.
Schwartz 383.
— A. B. 490.
— E. 654.
Schwarz 8, 96, 158, 185, 728, 783, 848.
— E. 781, 782.
— Emil 775, 799, 848.
Schwenke, J. 468, 542, 543.
Schwenkenbecher 104, 105, 121, 126, 127, 128.
Schwensen, C. 468.
Schwentker, F. 490.
Schweriner, F. 490.
Schwoner, J. 490, 524.
Scorpio, A. 650.
Scott 724, 776.
— J. P. 643.
— W. 654.
— W. M. 490, 530, 531.
Scribner 103.
Scriver 77.
Sdrawosmyslov, W. 490, 537.
Sdrodowski, E. 490.
— P. 490.
Sears, W. F. 490, 629.
Seel 108, 110, 151.
Seelig 124.
Segre, R. 490.
Seguin 399, 400.
Sei, S. 285, 363.
Seidenberg 653, 706.
Seifert 401.
— A. 163, 174.
— E. 490.
Seiler 214.
Seitz 465, 782.
Selig 104.
Seligmann, E. 490, 506, 533, 546, 550, 580.
Seltmann, L. 490.
Semilia 8, 58.
Semione 75.
Semler 109.
Senator 104, 654, 705.
Senshu, J. 285, 300.
Sereni 111.
Sergent, E. 383, 386, 396, 398, 400, 411, 430, 438, 457.
Serio, F. 376.
Serpa, R. 491.
— S. 491.
Seth 163, 180.
Sevestre 380, 465, 564, 570, 575, 582.
Seydel, J. 476, 553, 554, 555.
— L. 476.
Seyderhelm 28, 214.
— R. 654, 680, 681, 683, 694, 695, 696, 698, 708, 711, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 724, 725, 729, 731, 732, 738.
Seyfarth, C. 654, 672, 679, 681, 711, 721, 725, 726, 740.
Seymour, Barling 383.
Sgalitzer 108, 141.
Shakle, J. W. 643, 662.
Shapiro 7, 71, 402.
Sharp, E. C. 654.
Shattock, Sg. 491, 537.
Shaw, H. L. K. 491, 549.
Sherrington 752, 758.
Shi-Hao-Lin 285.
Shikata, M. 286.
Shima, K. 163, 178.
Shinmen 163, 206.
Shoro 157.
Shulman 776, 846.
Sia, R. H. P. 286.
Sicard 383, 432.
Siebert, W. 491.
Siegert, F. 491.
Siegl, J. 475, 491.
Siegmond, H. 495, 587.
Sievers 782, 805, 832, 839.
Sigel 217, 238, 239.
Sigwald 8, 70.
Sihler 163, 185.
Silberstein 8, 61, 98, 782, 807.
— R. 465.
Silvermann 218, 221, 256.
Simchen 491, 494, 548.
Simchowitz 9, 49.
Simmel 54.
Simmonds 587.
Simo 107, 110, 111.
Simon 101, 113.
— S. 654.
Simonds 8, 17.
Simoneto 6, 71.
Sin 297.
Sindler 108.
Sinek 635, 654, 699, 729.
Singer 8.
— G. 383, 387.
— K. 642, 654, 727, 728.
Sinn 221, 240, 250.
Sisto, P. 654, 739.
Sivo, R. 278, 339, 340.
Sivori 8, 50.
Siwon 163, 192.
Sjögren, B. 286, 288.
Sklyar 654, 706, 708.
Skoog 78.
Skrop 610, 611.
Slack 556.
Slowtsoff 221, 234.
Slyke, van 8, 9, 48, 52, 63, 76, 163, 192.
— D. D. van 281, 287, 288, 330.
— E. G. van 292.
Smiley 633.
Smith 158, 163, 207, 402, 477, 524, 531, 614, 655, 680, 721, 724, 725, 782, 831, 853.
— G. D. 636.
— H. P. 285, 293, 296.
— J. F. 491, 523.
— Lewis 581.
— M. 645, 655.
— Th. 533, 535, 551.
— Theobald 655, 672.
Smithburn, K. C. 655, 678, 722.
Smits, E. 491, 547.
Smotrov 221, 245, 247.
Snapper 782.
— I. 655, 733.
Sobernheim 560.
Soellner, K. 278, 319.
Sörensen 285, 305, 356, 655, 662.
Sofue, N. 285, 341.
Sokhey 221, 256.
Soldin, M. 487.
Sollmann 106.
Solms 655, 723.
Solowjewa 474.
Soltmann 491.
Sommer 100.
Somogyi, R. 488.
Sonne, K. 655.
Sonnenburg 501.
Sonnenfeld, A. 655.
Sordelli, A. 480, 491.
Sorge 222, 235.
— G. 655, 726.
Sorrentino, C. 491.
Soskin 162, 206.
Soulas 380, 381, 462.
Soulié 647, 719.
Soyesima 221, 255.
Spängler 779.
Spaeth 95.
— K. 285, 289.
Spanier 9, 40.
Sparrow, H. 469.
Sparry 655.
Spencer 782, 838, 846, 864.
Spengler 645, 655, 681, 691, 692, 694, 701, 705, 711, 739.
Sperk 476, 605.
Sperry 221, 235.
Spiegel 3.

- Spiegel, Adolf, M. 277, 286, 287, 288.
 Spiegelberg 491, 526.
 Spiegler 34, 40.
 Spiro 41, 83, 381, 447.
 Spranger, H. 492.
 Spriggs, E. I. 636, 711.
 Sprunt 782, 797, 798, 811, 827, 832, 836, 845, 863, 867.
 Ssokolnikow 7, 60.
 Ssokolow 791.
 Staehelin 158, 163, 165, 168, 176, 177, 178, 187, 214, 215, 379, 465, 645, 696, 730.
 Stahl 101, 102, 655, 736.
 Stanley, J. G. 639.
 Starck, v. 492, 782, 785, 838.
 Stark 786, 790, 794, 825.
 Starckenstein 107, 108, 109.
 — E. 655, 657, 694, 697, 698, 699, 700.
 Starling 15, 81, 82, 215, 285, 300, 365, 375.
 — E. A. 303.
 Starlinger 163, 207.
 — W. 279, 287, 288, 289, 290, 297, 298, 300, 304.
 Starr, P. 655, 722.
 Stary 10, 47, 285, 323, 350.
 Stauder 220, 253.
 Stealy 9, 54.
 Stecher 492, 605.
 Steele, B. D. 285, 333.
 Steenbock, H. 643, 656, 704.
 Steenhoudt 647.
 Steinbock 9, 68.
 Steinbrinck 655, 707, 708.
 Steiner 102.
 Steinfield 782, 827, 846.
 Steinhaus 261.
 Steinitz 9, 49, 50, 51, 58, 76.
 — H. 655.
 Stella, de 492.
 Stephan, R. 655, 728.
 Stepp 106, 162, 163, 171, 215, 221, 268, 383, 445, 782, 821.
 Steppuhn 285, 362.
 Stern 655, 737.
 — L. 285, 321.
 — R. 278, 360.
 Sternberg, C. 782.
 Sternheimer 742, 746.
 Stessendorf 739.
 Stetson, R. P. 649, 658, 676, 678, 680, 681, 713, 720.
 Stettner 587.
 Stevens 547.
 — J. M. 478, 543.
 — M. F. 473, 542.
 Steward, Ch. A. 492.
 Stewart, W. 640.
 Stieger 109, 728.
 — G. 644, 655, 701, 709, 715, 733.
 Stigler 102, 118.
 Stimson 163.
 Stirnimann 827, 828, 869.
 Stockhausen 163, 195.
 Stockmann 655, 705.
 Stockton 9, 33.
 Stöhr, jun. 742, 752.
 Stoeltzner 710.
 — M. 492, 513.
 — W. 655.
 Störmer 104, 125.
 Stoffel 655, 701, 706, 708.
 Stokes, W. R. 471.
 Stolnikow 40.
 Stoltenberg, J. 492, 520.
 Stolz 162, 165, 167, 176.
 Stone, Ruth 492.
 Storm van Leeuwen, W. 286, 357, 358, 359, 363, 370.
 Stossenreuther 160, 166.
 Strahlmann 504.
 Strandell, B. 655, 684, 692.
 Stransky 106, 108, 109, 111, 141, 775, 801.
 Strasburger 101, 104, 112, 115, 124, 214, 215, 245, 252, 255, 256, 265.
 Strasser 9, 93, 100, 101, 655.
 Strassmann, Fr. 492.
 Straub 163, 183.
 Strauss 14, 341, 690, 703.
 — E. 275, 363.
 — H. 57, 215, 221, 233, 258, 260, 265.
 — L. 275, 285, 340.
 Streit 477.
 Streussler 722.
 Strieck 159, 163, 164, 170, 171, 186, 188, 189.
 Strisower 655.
 Stroe, A. 492.
 Strouse 158.
 Struthers 782.
 Stub, O. 643, 717.
 Stuber, B. 286.
 Stuesberg 782.
 Stuertz 455.
 Sturgis, C. C. 653, 655, 711, 716, 717, 723, 724, 734.
 — C. S. 645, 680, 721, 725, 732, 733.
 Sturm 107.
 Suarez, E. 286, 291.
 Sudeck, P. 492, 527.
 Sudsuki, K. 492.
 Südmersen, H. J. 474, 492, 551.
 Sugg, J. Y. 483.
 Suldey, E. W. 383.
 Susman, M. M. 656.
 Suzmann 716, 722, 723.
 Svedberg, T. 286, 288, 334.
 Swann 853.
 Swick 6, 94, 95.
 Swingle 84.
 Swjadszkaja 655, 673.
 Sydow, Fr. 492.
 Sylla 9.
 Szarka 164, 188.
 — Vilma 492, 558, 604.
 Szegő 562.
 Szel, T. 492.
 Szili 9, 39.
 Szirmai, F. 492.
 Szold 5, 88.
 Szontagh, F. v. 465, 587.
 Tacher-Douglas, C. S. 276.
 Tada 9, 90.
 Takács, A. 480.
 Takahashi, D. 284, 348.
 Talliaferro, W. H. 492, 547.
 Tallo, F. 492, 526.
 Tallquist 656, 663, 664.
 Tananek, F. 656.
 Tandowsky 9, 38.
 Tangl 164, 170, 221, 229.
 Tannenbergl 9, 11.
 Tardieu 378, 392, 441, 457.
 Tarnow 631, 879.
 Tartakowsky 656, 693, 694.
 Tasher-Douglas, G. S. 291.
 Tatarka, H. 656.
 Taylor, G. B. 656.
 Teague 276, 311.
 Tedesco, P. A. 656.
 Teichmann 633.
 Teissier 424.
 Tencer 782.
 Teploff 103.
 Terbrüggen 782, 886.
 Terroine 108, 145.
 Terwen 782.
 Teschendorf, H. J. 656.
 Tessier 465.
 Testi 492, 525.
 Tewksbury 383, 448, 449.
 Tezner, O. 492.
 Thaliman 737.
 Thalimer 658.
 Thannhauser 49, 164, 165, 166, 181, 221, 268.
 Thaysen 656, 725.
 Theohari 383, 443.
 Theorell, H. 286, 335, 342, 374.
 Thewlis 854.
 Thiele, H. 492.
 Thiers 159, 195.
 Thin 256.
 Thivolle 641, 740.
 Thoenes, F. 472.
 Thoinot 404.
 Thomason 662.
 Thomas 2, 9, 37, 221, 574, 666.
 Thomsen, O. 492.
 Thomson, F. H. 492, 554.
 Thone 656.
 Thornton 782, 789, 845.
 Thurn 492, 526.

- Tidy, H. Letheby 782, 795, 797, 798, 804, 815, 816, 826, 830, 833, 837, 839, 842, 843, 856, 862, 885.
 Tigerstedt 174.
 Tileston 221, 240.
 Tilleston 782.
 Tillgreen 656, 722.
 Tisserand 6, 24.
 Tjaden 492, 527, 557.
 Todd 9, 19.
 Tögel 158.
 Török 7, 72.
 Tötterman, G. 637.
 Toffanini 9, 23.
 Tolkatschewskaja 5, 85.
 Tolle, D. M. 492, 595.
 Tomauer 740.
 Tomcsik 706.
 — J. 477, 493, 558, 561.
 Tonietti 9, 66.
 Toomey, J. A. 493.
 Tourné 9, 95.
 Townsend, W. C. 638, 732.
 Trachtenberg, R. M. 467.
 Trambusti, B. 493.
 Traube 614.
 — I. 286.
 Traugott 656, 708.
 Trautmann 782, 791.
 Tremolière 447.
 Trendelenburg 35, 742.
 — P. 742, 745, 771.
 Trimble 164, 189.
 Troch, P. 470, 523.
 Troensgaard 286, 342.
 Trousseau 383, 386, 411, 439, 493, 498, 499, 515, 562, 564, 569, 581, 582, 600.
 Trumpp 588.
 Trusler 9, 73.
 Tschaikowsky 845, 854.
 Tscherkas, L. 656.
 Tschertkow, L. 476.
 Tschigajew 782.
 Tschilow 9, 19, 20, 67.
 Tschukitschewa 9, 14.
 Tschurtschenthaler 102.
 Tuchfeld, F. 280.
 Tudor, Edwards 383, 448.
 Tüdös 704.
 Türk 782, 795, 799, 841, 887.
 — W. 656, 663, 690, 691, 705.
 Tuffier 383, 386, 457.
 Tuscherer, S. 656, 726.
 Tullio, de 9, 50.
 Tunnikliff 109.
 Turner 275, 300, 319, 355.
 Turteltaub 103.
 Tuszewski 656, 708.
 Tzanck 656.
 Ucko, H. 656, 673.
 Uexküll, v. 750, 768.
 Uffenheimer 865.
 Uhlenhuth, P. 465.
 Ullmann 656, 706, 708.
 Ulrich 782.
 — O. 493.
 Ulrichs, H. F. 639, 713.
 Umber 215, 221, 224, 240, 263.
 Ungley, C. C. 656, 716, 722, 723.
 Unverricht 656, 739.
 Urbain, A. 483.
 Urbanitzky, E. 493.
 Urbantschitsch, E. 493, 559.
 Ury 105, 221.
 Uschinsky, N. 493, 536.
 Ustvedt 782.
 — Y. 493, 556.
 Utheim, Kirsten 493, 533.
 Utina-Ljubowzewa, X. 285, 286, 361, 362.
 Vagliano 481.
 Vaidya 656, 724.
 Vaillard 464.
 Valentin 656, 672, 725.
 — J. 493.
 Valery-Radot 4, 92.
 Valkó, E. 278, 288.
 Valleix 569.
 Valot, P. 487.
 Vance 260.
 Vaquez 738.
 Vardon, A. C. 493, 556.
 Varela 9, 59, 60.
 — M. E. 641.
 Varga, L. 656, 717.
 Varile, B. 493, 603.
 Variot 465, 586.
 Vartiainen 6, 43.
 Vasile, B. 656, 726.
 Vaughan 557.
 — J. 656, 681, 682, 711, 712, 718, 723, 725, 726.
 Vedder, A. 639, 656, 709, 732, 738.
 Veiel 104.
 Veil, W. H. 286, 298, 352.
 Velden, v. d. 110.
 — R. von den 656.
 Verbizier, de 379, 383, 448.
 Verdoux, E. 493.
 Verebély, T. 649, 656, 691.
 Verneuil 383.
 Verney 9, 20.
 Verzar 164, 165, 178, 180, 187, 215, 217, 218, 220, 221, 222, 226, 227, 228, 229, 230, 740.
 Vialard 381, 439.
 Vickers, J. L. 282, 306.
 Vidrascu 443.
 Viereck 478, 493, 540.
 Vincent 218, 220, 383, 400, 446, 549, 783.
 — H. M. 493.
 Violle 4, 23, 32.
 Vior 4, 62.
 Vipond 782, 804.
 Virchow 503.
 Visani 377.
 Visentini 222, 240.
 Völker 157, 164, 180, 190.
 Vogl 647, 706, 783, 814, 816, 852, 869.
 Voit 9, 40, 164, 164, 175, 177.
 — C. v. 215, 247.
 Volhard 14, 16, 17, 18, 21, 25, 30, 32, 75, 171, 175, 222, 223, 869.
 Volterra 68.
 Vonderweidt 480, 556.
 Vorhaus, M. G. 642.
 Wachholder 758.
 Wachstein 8.
 Wachtel 708.
 Wachter 103, 104, 105.
 Wacker 218, 233.
 Wada 108.
 Waddel, J. 643, 656, 704.
 Waddington, H. 473, 540.
 Wälchli 657, 738.
 Wagner 218, 240, 250.
 — A. 657, 700, 702, 703.
 — R. 279, 357.
 Wahlberg, J. 657, 680, 708, 725.
 Wahlgreen 107, 140.
 Wakefield 780, 841.
 Wakeman 7.
 Walbum, I. E. 465.
 Walbum, L. E. 471, 493, 534, 536.
 Waldbott 164, 209.
 Walden, G. B. 657, 669, 702, 727.
 Waldschmidt-Leitz 222.
 Walinski 657.
 Walker, E. L. 491, 533.
 Wallace 220, 255.
 — U. 474.
 Wallerstein 158.
 Walpole 554.
 Walter 657.
 — Fr. K. 286, 321, 323.
 Waltershöfer 657, 673.
 Waltz 657.
 Walz, W. 673.
 Warburg 193, 640, 655, 662, 664, 666, 668, 669, 703.
 — E. 646.
 — O. 286, 350, 657.
 Warfringe 695.
 Warner, E. C. 643, 726.
 Warthin 724.
 Washburn 780.
 Wassermann, A. v. 464, 493, 538, 552.
 Wassermeyer 107.
 Watanabe 106, 110.

- Watkins, Cl. H. 657, 681, 685.
 Watson, Wallace 493.
 Waugh, Th. R. 657.
 Weare, J. H. 639, 713, 714.
 Wearn, W. A. 657, 736.
 Weaver, G. H. 493, 527, 533.
 Webb 853.
 Weber 102, 104, 124, 125, 214.
 — O. 657, 701.
 — Parkes 783, 829, 881.
 Weden 699.
 Wehmeyer 383.
 Weibel 657.
 Weibl 704.
 Weichart, W. 485, 527, 559.
 Weichbrodt, R. 276, 352.
 Weichselbaum, Th. E. 647, 704.
 Weidlein 383, 387, 390, 402, 403.
 Weil 681, 725, 739.
 — E. 737.
 — P. E. 383, 399, 448, 449.
 Weill 465, 776, 841.
 Weinberg 383, 446.
 — M. 657, 731.
 Weiner 222, 225, 657, 702.
 Weinfeld, G. F. 493.
 Weintraut 222, 240.
 Weise, W. 273, 363.
 Weiser 108.
 Weiske 657, 706.
 Weiss 9, 42, 164.
 — Guy 657, 795, 708, 740.
 Weissbecker, H. 285, 361.
 Weissenbach 383, 447, 776, 841.
 Welch, W. A. 493, 559.
 Welcker 657, 661, 662, 665, 668.
 Welford, Turner 493, 593.
 Welker 2.
 — W. F. 466.
 Wells, A. Ch. 638, 718.
 Weltmann 9, 19, 20.
 — O. 286, 340, 341.
 Wendt 217, 222, 242, 250, 252, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 267, 268, 782, 783, 827.
 — H. 213, 657.
 Went, S. 286.
 Wermel 105.
 Werner 9, 86.
 — H. 320.
 Wernicke, E. 465, 467, 493, 500, 551.
 Wertheimer 101.
 Wesa 680.
 Wesbrook, F. F. 494, 519.
 Weskott 105.
 Wesselow, de 3, 57, 59.
 West 847.
 — R. 639, 657, 714, 715.
 Wester 440.
 Westhues 479, 526.
 Westphal, K. 286, 304, 353.
 Weyrauch, W. 471.
 Whetham, W. C. D. 286, 333.
 Whipple, B. H. 290.
 — G. H. 280, 285, 293, 653, 657, 666, 669, 694, 695, 700, 702, 708, 709, 710, 717, 725, 727, 728.
 — H. G. 296.
 Whitby 681.
 White 9, 12, 729, 783.
 — B. 469, 540.
 Wichels, P. 654.
 Wichert 222, 247, 268.
 Wichmann 106.
 Wick 102.
 Widal 17, 424, 465.
 Widerhofer 494, 503.
 Widman 783, 874.
 Widowitz, P. 494.
 Wiechmann 657, 662, 666, 783.
 — E. 286, 323.
 Wiechowski 108, 141, 142, 143, 653, 697, 742, 760.
 Wiedenhorn 9, 67.
 Wiedhopf 18.
 Wieland 222, 227, 235.
 — E. 494.
 — H. 286, 353.
 Wieler, J. 285, 361.
 Wiemer, O. 494.
 Wiener 658, 737.
 Wiethold, F. 494.
 Wild 658, 694.
 Wildegans 222, 255, 658, 736.
 Wildemer, Ch. 642, 680.
 Wilder 733.
 — Joseph 754.
 Wildtgrube, F. 494.
 Wilenski 10, 47.
 Wilfand, R. A. 472, 548.
 Wilhelmj 164, 166, 180.
 Wilkinson 658, 721, 722, 732, 733, 734.
 Willanen 243.
 Willebrandt 653, 658, 662, 663, 683, 684.
 Williams 64, 164, 165, 168, 185, 535, 559, 783, 789, 826.
 — A. W. 465, 485, 493, 533.
 — C. L. 474.
 — J. P. 652, 715, 725.
 Williamson, Ch. 658, 701.
 Willoughby 648, 725.
 Wills, L. 658, 690, 703, 724.
 Wilmer, H. B. 467.
 Wilson 783.
 — L. B. 494, 519.
 Willstätter 79, 222, 226.
 Wiltshcke, F. 475, 491, 494, 548, 558.
 Wiltshire, M. 164, 188.
 Winands, E. 285, 287, 288, 289, 297, 298.
 Windaus 267.
 Windrath 156.
 Winter 9, 11, 690.
 Winterfeld 658.
 Winternitz 10, 47, 102, 104, 121.
 — R. 285, 323, 350.
 Winterseel 216, 235, 261, 266.
 Wintrobe 10, 57, 58.
 — M. M. 658, 667.
 Wipple 300.
 Wishart, Macfeat 164, 169, 173.
 Wislicki 220, 260.
 Withby 163, 207.
 — L. E. H. 658.
 Withehall 783.
 Withers 494.
 Witts 783.
 — L. J. 658.
 Witsch 103.
 Wittgenstein, A. 286, 322.
 Wörner 243.
 Wohlgemut 164, 195.
 Wohlgemuth 78, 215, 222, 226.
 Wohlrath 708.
 Wolf 101.
 Wolff 164, 180.
 — E. G. K. 658.
 — E. K. 286, 342.
 — V. 658.
 — Eisner 465, 494.
 Wollenberg, H. 658, 739.
 Woltering 783.
 Wood 158.
 — E. J. 658, 680.
 Woody 631.
 Woolf 783.
 Wrede 658, 717.
 Wright 527, 549.
 — J. H. 494.
 — G. P. 658.
 — L. T. 494.
 Wu 47.
 — Hsien 286, 297, 298.
 Wulf 99.
 Wunschheim, v. 472, 551.
 Wyckoff, H. A. 637, 680, 725.
 Wyschegorodzewa 10, 14.
 Wyss 742, 748.
 — v. 107.
 Yamakawa 222, 230.
 Yanquell 824.
 Yasaki 286.
 Yates 658, 737.
 Yang, C. S. 646, 680, 726, 728.
 Yersin, A. 488, 499, 524, 525, 526, 534, 535, 559.
 Yong 378.
 Youland, W. E. 491, 549.
 Youmans 164, 189.
 — J. B. 280, 359.
 Young, W. J. 286, 361.

- Zadek** 783.
 — I. 658, 679, 681, 683, 684, 708, 716, 717, 723, 725, 729, 737.
Zahn 649.
Zaitschek 108.
Zak 162, 204.
Zappert 783, 791.
Zavognowicz 556, 560.
Zawarykin 222, 229.
Zawilski 230.
Zdenko 285.
Zeiss, H. 282, 361, 362.
 — H. 286.
Zeitlin, A. 477.
Zemplén 704.
Zerfas, L. G. 655, 658, 678, 683, 722.
Zeynek, R. 286, 352.
Ziegler 275, 383, 783, 881.
- Ziegler, J.** 306.
 — K. 742, 759, 762.
Ziemssen, v. 658, 736.
Zih, A. 658, 738, 740.
Zihovsky 633.
Zikowsky 494, 783, 851, 852, 854, 886.
Zilahy 7.
Zimmer 658, 706.
Zimmermann 107.
Zingher 539, 543.
 — A. 485, 494.
 — M. D. 485, 504, 545, 546, 547, 548.
Zinserling 383, 399, 405.
Zinsser, H. 494, 524, 530.
Zischinsky, H. 494.
Zisterer 164, 171.
Zlocisti 400.
Zocher, H. 360.
- Zoelch, Ph.** 485, 494.
Zoeller, Ch. 487, 493, 495, 544, 549, 551.
Zörkendörfer, W. 106.
Zoja 243.
Zondek 101, 109, 672.
 — H. 215, 251.
 — S. G. 742, 745, 747, 748.
Zschokke, O. 495, 587.
Zsigmondy, R. 286, 302.
Zuccola 243, 658, 707, 708, 721.
Zuckermann, J. 495, 549.
Zucker, T. F. 646, 658.
Zuckschwerdt 3.
Zuelzer 672.
Zuntz 164, 174, 184, 222, 230, 240.
Zusch 222, 255.

Sachverzeichnis.

- Aachener Thermalwasser — Wirkung 136.
- ABDERHALDENSche Reaktion 371.
- Abdominalschmerzen beim Drüsenfieber 827.
- Abort, Lungenabscess nach 390.
- Absceß, bronchiektatischer 426.
- Acethylcholin- und Adrenalinwirkung 746.
- Achylia gastrica 265.
- Achylie bei perniziöser Anämie 730.
- Acidität, Phosphor- und Kreatininausscheidung im Harn 61.
- Acidosis 51, 84.
— nach Fleisch 171.
— Einfluß von Trinkkuren auf die 151.
- Acridinderivate bei Lungengangrän 442.
- ADDISON-BIERMERSche Krankheit 688, 724.
- ADDIS-Test als Nierenfunktionsprüfung 92.
- Adenoiditis, diphtherische 563.
— pharyngea acuta 791.
- Adrenalinbeeinflussung durch Organextrakte 746.
- Adrenalineinfluß auf die spezifisch-dynamische Fleischwirkung 187.
- Adrenalinwirkung 762, 771.
- Äther im Serum 358.
- Agarkulturen des Diphtheriebacillus 521.
- Aktiniumbehandlung bei perniziöser Anämie 740.
- Alanin, Calorienproduktion des 181.
- Albumin und Globulin in Blut und Urin 44.
- Albuminämie bei Ikterus 370.
- Albumine 287.
— Bindung von Bilirubin an 336, 341.
— Entmischung von — und Globulinen durch Katalaphorese 335.
— isoelektrischer Punkt der 290.
— Molekulargewicht der 288.
— Trennungsmethoden und Unterscheidungsmerkmale von Globulinen 289.
- Albuminebindung der Farbstoffe 316.
- Albuminfraktion C des Serum-eiweißes 291.
- Albuminurie 37.
— nach kühlem Bad 115.
- Albumosen im Harn 40.
- ALDRICHSche Reaktion 24.
- Alkaliausscheidungsfähigkeit der Niere 32.
- Alkalibelastungsprobe 87.
- Alkalienwirkung 141.
- Alkalireserve bei Hyper- und Isochlorhydrie 83.
- Alkaloide, Bindung an Serum-eiweißkörper 358.
- ALLENScher Hämatokrit 49.
- Alter, Bedeutung des — bei Stoffwechseluntersuchungen 174.
- Alveolarpyorrhoe und Lungenabsceß 388.
- AMBARDSche Konstante 55, 56, 92.
- Aminosäuregehalt der Organe 192.
- Aminosäuren und Sauerstoffverbrauch 193.
— Wärmemehrung durch 179.
- Aminosäurenstickstoff und Harnstoffstickstoff 49.
- Aminostickstoffbestimmung im Blut 47.
- Aminostickstoffzunahme nach Fleischgenuß 180.
- Aminosäurenwirkung auf den Blutzuckerspiegel 188.
- Amoeba histolytica 397.
- Amöbenabscesse der Lunge 396.
- Amyloidfärbung mit Kongorot 367.
- Amyloidniere, Kongorotprobe bei 93.
- Amyloidose der Nieren 14.
- Anaemia perniciosa, Arsen-therapie bei 707.
— — Veränderungen der Darmflora bei 731, 732.
— — Erythrocytengröße bei 668.
— — Lebertherapie der 709.
— — Magentherapie bei 730.
— — Abnahme der Mortalität 720.
— — Salvarsanbehandlung der 708.
- Anämie, aplastische 665.
— Bluttransfusion 735.
— hyperchrome und hypochrome 661.
— kryptogenetische 660.
— perniziöse, Fettresorptionsstörungen bei 265.
— Splenektomie bei 691.
- Anämien, Behandlung der 635ff.
— Eisen bei 692.
— Gruppierung 660.
— kausale Therapie 687.
— Lebertherapie der 709.
— makrocytäre 664, 670.
— medikamentöse Therapie bei 692.
— mikrocytäre 663, 670.
— normocytaire 665, 670.
— syphilitische, Behandlung der 688.
- Anästhesie, paravertebrale, und Nierensekretion 18.
- Anaphylaktischer Shock, Wirkung von CaCl_2 auf den 147.
- Angina und Diphtherie 631.
— maligna 497.
- Anginen bei Drüsenfieber 846.
- Anisocytose 663.
- Anneliden 373.
- Anorexie bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 813, 838.
- Antagonismus zwischen Vagus und Sympathicus 758, 763.
- Antianämische Substanz in der Leber 715.
- Antikörper im Globulinanteil 290.
- Antimonpräparate, Bindung an Eiweiß 362.
- Antiseptica bei Lungengangrän 441.
- Antitoxingehalt des Blutes bei Diphtherie 549.
- Antrum Highmori-Erkrankung bei Diphtherie 580.
- Anurie 19.
- Aphthen bei Drüsenfieber 834.
- Appendicitis-Operation, Lungenabsceß nach 390.
- Arbeitsstoffwechselverminderung nach Lebereingabe 207.
- Arrhythmie bei Drüsenfieber 844.
- Aromatische Substanzen im Harn 43.
- Aromatische Stoffe im Blut 64.

- Arsen bei Anämien 704.
 Arsendosierung 706.
 Arsenkur, Durchführung der 707.
 Arsenobenzolpräparate, Speicherung im Reticuloendothel 360.
 Arsenpräparate, Bindung an Serumeiweißkörper 361.
 Arteriosklerose, Harnstoffkonzentration bei 57.
 Artkonstanten und individuelles Verhalten 765.
 Arrhythmie bei Diphtherie 613.
 Asparaginsäurewirkung auf Leber und Niere 193.
 Aspiratio linguae 582.
 Asthenie bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 812.
 Asthma 770.
 Atemfrequenzsteigerung durch Nahrungsaufnahme 183.
 Atmung im CO₂-Bad 125.
 — bei kühlem Bad 115.
 Atmungsbeeinflussung durch Fleischeiweiß 182, 186, 202.
 Atmungsbeschwerden im Moorbad 126.
 Atmungsfrequenz nach Leberfütterung 199.
 Atmungslähmung bei Diphtherie 571.
 Atresie der Gallengänge 244.
 Atrioventrikulärer Block bei Diphtherie 606.
 Atropin, Bindung an Serumeiweiß 358, 359.
 Auftrieb und hydrostatischer Druck beim Bade 117.
 Ausgleichsvorgang bei der Reaktion 755.
 Ausscheidungsschwelle der Niere 13.
 Auswurf, eitriger, bei gangränösem Lungenabsceß 411.
 Autonome Wirkung und ionaler Zustand 747.
 Azotämie 17, 51.
 — bei gesunden Nieren 50.
 — durch Salz-mangel 75.
- BABESSche** Körnchen in Diphtheriebacillen 517.
BABINSKISches Phänomen 750, 757.
 Bacillus bronchisepticus im Lungenabsceß 398.
 — pyocyaneus im Lungenabsceß 398.
 Bacterium coli und B. Welchii bei pernicioßer Anämie 737.
- Bacterium monocytogenes hominis 801, 852.
 — — cuniculi 853.
 Bad, mechanische Wirkung 117.
 Bäder, kohlensäure 121.
 — kühle 114.
 — thermische Wirkungen der 114.
 — warme 116.
 Bäderlehre 114.
 Bakterien im Lungenabsceß 397.
 Bakterienflora des Auswurfs bei Lungengangrän 411.
 Balanoposthitis diphtherica 603.
 Balneologie, Ergebnisse der experimentellen 100 u. ff.
 Balneotherapie 111.
 — Indikationsstellung 153.
 Balsamica bei Lungengangrän 441.
 Basalstoffwechselabsinken bei N-freier Kost 169.
BASEDOWSche Krankheit 24.
 — — Fettresorptionsstörungen bei 248, 271.
 — — und perniziöse Anämie 738.
 Baseneinsparung 84.
 Basen- und Säurehaushalt, Theoretisches 83.
 Bauchschmerzen beim Drüsenfieber 826.
BECHHOLDScher Ultrafilter 338.
BECKSche Paste 457.
BEHRINGSches Diphtherieserum 499.
 Belastungsversuch nach **LEBERMANN** 33.
 Benzolvergiftung, Bluteiweißbild bei 297.
BERGMANN-EILBOTTSche Leberfunktionsprüfung 341.
 Bicarbonatausscheidung im Harn 87.
 — und Säureersparnis 84.
 Bicarbonatbilanz 141.
BIERMERSche Anämie 660.
 — — Makrocytose bei 664.
 Bilirubin, Kataphoreseversuche mit 337.
 Bilirubinbehandlung der perniziösen Anämie 740.
 Bilirubinbindung an Albumine 336.
 — mit Serumeiweiß und Niere 365.
 Bilirubinurie 339.
 Biologisches Grundgesetz 765.
 Bittersalzquellen 136.
 Blut, Bäderwirkung auf das 115.
- Blut:
 — Fettgehaltveränderung infolge Resorption 232.
 — Gesamtcholesterinspiegel des 267.
 Blutbefund bei Drüsenfieber 879.
 Blutbild, Arsenwirkung auf das 705.
 — und Regeneration im Knochenmark 674.
 Blutbildveränderungen nach Lebergaben 207.
 Blutdiastasegehaltbestimmung bei Nierenfunktionsprüfung 78.
 Blutdruck bei kühlem Bad 115.
 — und Filtration 11.
 Blutdruckerhöhung im CO₂-Bad 124.
 — als Konstante 770.
 Blutdrucksenkung im Moorbad 126.
 Bluteiweißbild bei Thrombopenien 297.
 Bluteiweißgehalt 287.
 Bluteiweißkörper 287.
 — Entstehung der 292.
 Blutfermentgehalt 78.
 Blutgruppenbestimmung bei Transfusion 735.
 Blutharnsäurespiegel bei Leberkrankheiten 64.
 Blutharnstoff 48.
 Blutharnstoffreinigung 55.
 Blutharnstoffspiegel und Leberfunktion 51.
 Blutkonzentration 25.
 Blutkrankheiten, Fettresorptionsstörungen bei 265.
 Blutlipide bei Nierenerkrankungen 81.
 Blut-Liquorschanke 321, 323.
 Blut-Liquor-Zucker 322.
 Blutmenge 287.
 Blutmilchsäurezunahme nach Fleischgenuß 180.
 Bluthenole bei Lebercirrhose 64.
 Blutphosphat Spiegel 81.
 Blutregeneration durch Eisen 146.
 Bluttransfusion bei Anämie 734.
 — bei septischem Drüsenfieber 886.
 Blutverdünnung nach Wassertrinken 25.
 Blutzellen, Transportfunktion der 300.
 Blutzerstörung bei sekundärer Anämie 660.
 Blutzucker 354.
 — Einfluß von Salzen auf den 146.

- Blutzuckeranstieg nach kaltem Bade 115.
 Blutzuckersenkung nach warmen Bädern 116.
 Blutzuckerspiegel nach Lebergaben 206.
 Blutzuckerwert bei Nierenkranken 49.
 Bothrioccephalusanämie 664, 690.
 — Erfolge der Lebertherapie bei 724.
 BOWMANSche Kapsel 16.
 Bradykardie bei Drüsenfieber 844.
 Brechhusten bei gangränösem Lungenabsceß 408, 410.
 Bries, spezifisch-dynamische Wirkung von 209.
 Bromidwirkung 140.
 Bronchiale Affektionen 437.
 Bronchiektasie und Lungenabsceß 426.
 Bronchien-Spirochätose 400.
 Bronchitis purulenta s. suppurativa 437.
 Bronchographie bei Lungenabsceß 432.
 Bronchopneumonie, Lungenabsceß nach 387, 396.
 Bronchorrhoea acuta 437.
 Bronchoskopische Aspiration bei gangränösem Lungenabsceß 461.
 Brunnenlehre 131.
- Calcium 76.
 — Löslichkeit der fettsauren Salze durch Galle 226, 227.
 Calciumausscheidung durch die Galle 349.
 Calciumbindung an Eiweiß 348.
 Calciumverbindungen, Einfluß von Serumeiweißkörpern auf Verträglichkeit von 370.
 Calcium- und Kaliumwirkung 747.
 Calciumwirkungen 135, 141, 142.
 CALVERTSche Probe 59.
 Campolon bei perniziöser Anämie 723.
 Cantharidenblasenflüssigkeit, refraktometrischer Index 25.
 Capillardruckprüfung mit Ephetonin 25.
 Capillarenbefund bei kühlem Bad 115.
 Capillarwege, Länge der 367.
 Carbonatbilanz nach Ionenzufuhr 141.
- Carcinom, Makrocytose bei 664.
 Cervicaladenitis 822.
 Chemotherapeutica, Bindung an Serumeiweiß 359.
 Chemotherapie des gangränösen Lungenabscesses 442.
 Chinin bei Drüsenfieber 885.
 — Bindung an Serumeiweiß 359.
 — und Derivate bei Lungenangrän 443.
 Chlor im Serum 350.
 Chlorausscheidung und Chlorretention 75.
 — nach Coffein 33.
 — bei Glomerulonephritis 15.
 — durch die Niere 13.
 Chloridenzufuhr, Einfluß der 139.
 Chloroform im Serum 358.
 Chlorose 662, 668, 675, 683.
 — Eisen bei 693.
 — Mikrocytose bei 663, 666.
 Cholecystektomie, Lungenabsceß nach 390.
 Cholesterin, Kataphoreseversuch mit 343.
 — und Nierenfunktion 80.
 Cholesterinämie und essentielle Hypertonie 746.
 Cholesterinausscheidung 235.
 Cholesterinbindung an Globuline 342, 347.
 Cholesterinesterverminderung bei Ikterus 268.
 Cholesterinfütterung 233.
 Cholesterinresorption 234.
 Cholesterinresorptionsstörungen 266.
 Cholsäure 227.
 Chromogene 41, 42.
 Chronaxie, Einfluß der Bäder auf die 121.
 Chronaxieveränderung 747.
 Chylusgefäße, Fettnachweis in 228.
 Cocain, Bindung an Serumeiweiß 358.
 Coffeineinfluß auf die Diurese 33.
 Coffeinwirkung auf Glomeruli 11.
 Colibacillen im Lungenabsceß 398.
 Coma aromaticum 64.
 — Diazoreaktion im Blut bei 69.
 Conjunctivitis bei Drüsenfieber 832.
 Corynebacterium 516.
 — diphtheriae außerhalb des menschlichen Organismus 526.
 — — biologische Tätigkeit des 524.
- Corynebacterium diphtheriae:
 — — hämatotoxische Eigenschaften 524.
 — — und diphtheroide Bacillen 527.
 — — Morphologie 521.
 — — Variabilität 531.
 — — Vitalität und Widerstandsfähigkeit 525.
 — — Züchtung 521.
 — xerosis 528.
 Coryza bei Drüsenfieber 836.
 Croup 497, 508.
 — Indikation zur Operation 588, 590.
 — tracheo-bronchialer 592.
 Cryptodiphtherie 563.
 CUSHNYSche Nierenfunktionstheorie 13.
 Cyanidwirkung auf Harnbildung 11.
 Cyanolwirkung auf die Tubuli 12.
 Cystitis cruposa 602.
- Darm, Fettresorption aus dem 213 u. f.
 Darmamyloid, Fettresorptionsstörungen bei 257.
 Darmbakterien 227.
 Darmfäulnisprodukte im Blut 64.
 Darmflora bei perniziöser Anämie 731.
 Darmfunktionsstörungen und Fettresorptionsstörungen 248.
 Darmschleimhautentzündungen, Fettresorptionsstörungen bei 251.
 Darmspülungen bei perniziöser Anämie 738.
 Darmstenosen und perniziöse Anämie 732.
 Darmverschlußoperation, Lungenabsceß nach 390.
 Darmzottenfunktion 229.
 Desoxycholsäure 227.
 Dextrosgärung durch diphtheroide Bacillen 530.
 Diabetes mellitus 24.
 Dialyse, einfache 324.
 Diarrhöen bei Drüsenfieber 839.
 Diastaseprobe 78.
 Diazoreaktion 338, 340.
 — im Blut 64, 69.
 Dickdarm, Fettresorption im 230.
 Diffusionsvermögen der Farbstoffe, Einfluß des Serumeiweißes auf das 305, 309.
 Digitalis, diuretische Wirkung 33.

- Dilator pupillae, Adrenalinwirkung auf den 745.
 Diphtheria gravissima 563.
 Diphtherie, Ätiologie 515.
 — klinischer Wert der bakteriologischen Untersuchung 629.
 — seit BRETONNEAU 462 u. f.
 — chronische 563.
 — descendierende 563.
 — Disposition des Menschen 537.
 — Elektrokardiographie bei 604.
 — Epidemiologie 505.
 — fortschreitende 563.
 — hämorrhagisch-nekrotische Form 566.
 — Heilserumtherapie 504.
 — Herzerkrankungen bei 605.
 — historische Übersicht 495.
 — Klinik und Diagnostik 561.
 — passive Immunisierung 504.
 — Krankheitsverlauf 566.
 — maligne 561.
 — Morbidität und Mortalität in einzelnen Ländern 513, 514.
 — Morbiditätskurve der 506, 510.
 — Mortalität 509.
 — phlegmonöse 564.
 — Quellen der Infektion 554.
 — Schutzimpfungen gegen 505.
 — septische 564.
 — Statistik 508.
 — Virulenzbestimmung 633.
 Diphtherieantitoxin 504.
 Diphtherieantitoxin 538.
 — in Menschenmilch 551.
 Diphtherieantitoxinproduktion 552.
 Diphtheriebacillen 499, 515.
 — Färbung der 517, 519.
 — bei Haustieren 527.
 Diphtheriebacillenkulturen 518.
 Diphtheriebacillenträger 555.
 Diphtheriebacillus, Morphologie 516.
 — Polymorphismus des 516.
 — zuckerspaltende Eigenschaften des 524.
 Diphtherieepidemien 506.
 Diphtherieerreger, Entdeckung des 499.
 Diphtherieimmunität, angeborene 551.
 — Kontakttheorie 547.
 Diphtherieinfektion durch Milch 555.
 Diphtherieserum 499.
 Diphtherietoxin 538.
 Diphtherietoxinbildung 515, 534.
 Diphtheroide Bacillen 527.
 — — im Lungenabsceß 398.
 — — Virulenz und Tierpathogenität 531.
 Diplokokken im Lungenabsceß 397.
 Dissoziationsstörungen am Herzen bei Diphtherie 605.
 Diurese, fraktionierte 32.
 — bei Lebercirrhose 22.
 — Pituitrinwirkung auf die 25.
 — und Salzausscheidung 137.
 — Theorie der 15.
 — nach Wasseraufnahme 29.
 — und Wassergehalt des Blutes 25.
 — und Wasserhaushalt 27.
 Diuresefördernde Substanz in der Darmschleimhaut 20.
 Diuresesperre durch Hypophysenhinterlappenextrakte 34.
 Diuresesteigerung durch CaCl_2 -Lösungen 137.
 Diuresevermehrung nach Mineralbädern 120.
 Dixanthylharnstoff 55.
 Drüsenfieber 775 u. f.
 — abdominaler Typus 808, 826.
 — Ätiologie 852.
 — Alter 804.
 — anginöser Typus 808, 810, 846.
 — axillare Form 823.
 — Blutbefund 807.
 — cervicale Form 822.
 — Diagnose 871.
 — Differentialdiagnose bei anginösen Formen 877.
 — — gegen chronische Infektionen 880.
 — — bei Exanthemen 876.
 — — bei abdominaler Form 882.
 — — bei septisch-toxischem Initialstadium 872.
 — — bei thorakaler Form 881.
 — Eintrittspforte 856.
 — Epidemien 858.
 — Erreger 852.
 — familiäre Häufung 860.
 — febriles Stadium und Initialsymptome 808.
 — Fieber 813.
 — Frequenz 802.
 — gastrointestinale Form 839.
 — geographische Verbreitung 803.
 — Geschichte 783.
 — Geschlecht 803.
 — Hautaffektionen 845.
 Drüsenfieber:
 — Immunität 804.
 — inguinale Form 824.
 — Initialsymptome 811.
 — Inkubation 808, 856.
 — Jahreszeit 804.
 — Komplikationen 815, 832.
 — konstitutionelle Disposition 804.
 — Kontagiosität 857.
 — allgemeines Krankheitsbild 805.
 — leukämoider Typus 810.
 — Lymphadenopathie 816.
 — Stadium der Lymphdrüenschwellung 809.
 — lymphoglanduläre Form 809.
 — Manifestationen 832.
 — Milieu 803.
 — Milztumor 829.
 — Nervensystem 844.
 — Nomenklatur 887.
 — pathologische Anatomie 864.
 — Typus PFEIFFER 809.
 — pharyngealer Typus 808, 836.
 — Prodromalstadium 808.
 — Prodromal- und Initialsymptome 810.
 — Prognose 883.
 — Prophylaxe 885.
 — Rekonvaleszenz 809.
 — Relapse 815.
 — Respirationsorgane 835.
 — schleichender Typus 809.
 — Schulendemen 862.
 — septischer Typus 808.
 — Statistik 802.
 — Therapie 885.
 — thorakaler Typus 808, 824.
 — Verdauungstrakt 838.
 — Verlaufsformen 805, 807, 808.
 — viscerale Form 840.
 — Zirkulationsorgane 844.
 Drüsenfieberconjunctivitis 832.
 Drüsenfiebernephritis 842.
 Drüsenfieberparotitis 832.
 Drüsenfieberstomatitis 833.
 Drüsenhusten 881.
 DUBOSQsches Colorimeter 42.
 Ductus choledochus, Verschluss des 244.
 — thoracicus, Fettresorption durch 230.
 Dünndarm, Fettresorption im 223, 230.
 Dünndarmperistaltik, gesteigerte, bei Hyperthyreose 248.
 Dünndarmresektionen, Fettresorptionsstörungen nach 255.

- Duodenum, Reststickstoff im 50.
 Durstkur bei gangränösem Lungenabsceß 461.
 Dyspepsie, Fettresorptionsstörungen bei 252.
- Echinococcuscyste, Lungen-gangrän bei 391.
 Ecksche Fistel 192.
 Eisen bei Anämie 692.
 — bei mikrocytären Anämien 670.
 — intravenöse Injektion von kolloidalem 701.
 — in Mineralwässern 112.
 — im Serum 350.
 Eisentherapie, Indikationen 702.
 Eisenwirkung 143.
 Eiterentleerung bei gangränösem Lungenabsceß 408.
 Eiweißarten, spezifisch-dynamische Wirkung einiger 164.
 Eiweißaufnahme, Wärmemehrung nach 166.
 Eiweißausscheidung im Harn 37.
 Eiweißbindung des Bilirubins 338, 341.
 Eiweißgehalt der Serum-eiweißkörper 287.
 Eiweißkörper der Niere 13.
 — Wertigkeit der 171.
 Eiweißmenge, zirkulierende 287.
 Eiweißresorption und Pankreas 243.
 Eiweißsole, Nachweis von Bindungen an 318.
 Eiweißtoleranz 14.
 Eiweißumsatz, Kochsalzeinfluß auf den 145.
 — Wirkung der Trinkkur auf den 150.
 Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 176.
 Eiweißzucker 354.
 Ektozoen bei Drüsenfieberübertragung 857.
 Elektrodialyse 325.
 Elektrodialyseversuche 316.
 — mit Bilirubin 336.
 Elektrokardiographie bei Diphtherie 604.
 Elektrolytbilanz, Einfluß der Mineralwässer auf die 143.
 Elektrolytenaustausch zwischen Haut und Flüssigkeit 128.
 Elektrolytgleichgewicht im Serum bei Nierenerkrankungen 85.
- Elektrolytgehalt der Gewebe und Salzzufuhr 139.
 Elektrolythaushalt und vegetatives System 188.
 Elektrolytwirkungen der Mineralwässer 150.
 Elektrometrische Methode des Nachweises von Eiweißbindungen 319.
 Embolien, postoperative 403.
 Emetin bei gangränösem Lungenabsceß 443.
 Energiestoffwechsel-Abhängigkeit von Stickstoffzufuhr 170.
 Entmischung von Albuminen und Globulinen durch Kataphorese 335.
 — durch Kataphorese 327.
 Entquellungsarbeit der Niere 15.
 Eosinophilie nach Leberfütterung 681.
 Eosin-Serumeiweißbindung, Lösung durch die Niere 365.
 Epistaxis bei Drüsenfieber 837.
 Epithelzellen, Fetttropfchen in den 228.
 Erbrechen bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 808, 812, 838, 844.
 Erdalkalienwirkung 141.
 Ereptonwirkung 243.
 Ergotoxinwirkung 746.
 Erkenntnis vom Wesen des Organismus 763.
 ERNST-BABESSche Körnchen 517.
 Erregbarkeit bei Vagotonikern 760.
 Erregbarkeitszustände des Vagus und Sympathicus bei Vagotonie 762.
 Erytheme am Gaumen bei Drüsenfieber 834.
 Erythrocyten, Harnstoffgehalt der 51.
 — Salvarsanaufnahme durch 361.
 — unreife 672.
 Erythrocytendurchmesser und -volumen 666.
 Erythrocytengröße 662.
 Erythrocytenkonzentration bei Lebertherapie 677.
 Erythrocytenoberfläche 668.
 Erythrocytenregeneration 686.
 Erythrocytenverhalten nach Wasserzufuhr 26.
 Erythrocytenvolumen 665.
 Erythrocytenzunahme nach Arsenverabreichung 705.
 Euglobulin im Harn 37.
 Euglobuline 290, 293.
- Euglobuline:
 — Cholesterinbindung an 342.
 — Phosphatidgehalt der 356.
 Euphyllinwirkung auf die Hautwasserabgabe 28.
 Exantheme bei Drüsenfieber 845.
 Expektorations, maulvolle, bei gangränösem Lungenabsceß 416.
 — von Membranen 593.
 Extrasystolen bei Diphtherie 614.
- Fällungsmethoden 325.
 Farbeindex bei Anämie 661.
 Fäulnisprodukte im Blut 64.
 Fäulnisstühle 254.
 Farbstoffausscheidung bei Nephrosen 313.
 Farbstoffausscheidungs-geschwindigkeit bei Änderung der Serumeiweißkörper 369.
 Farbstoffbindevermögen bei Seren von Kranken 312.
 Farbstoffbindung an Eiweißsole 305.
 Farbstoffe im Harn 41.
 Farbstoffdiffusion und Serumeiweiß 305, 306.
 Farbstofflösungen, Einfluß von Serumzusatz auf 307.
 Farbstoffproben in der Nierendiagnostik 90.
 Farbstoff-Serumeiweißkörperbindung, Lösung durch gallensaure Salze 311.
 Farbstoffwanderung im elektrischen Feld bei Serumzusatz 310.
 Febris glandularis 888.
 — lymphatica 791.
 Fermente in Blut und Urin 78.
 Fernhormone, Wirkung der 746.
 Ferri- und Ferroverbindungen bei der Anämiebehandlung 698.
 Fettarten, Schmelzpunkt der 231.
 Fettaufspaltung durch Pankreaslipase 224.
 — vor der Resorption 226.
 Fettbilanz bei Ikterus 245.
 Fette, Resorptionsmechanismus der 229.
 — -Ausnutzung im Magen-Darmkanal 231.
 Fettgehalt der Stühle bei Pankreasaffektionen 240.
 Fettgehaltveränderungen des Blutes infolge Resorption 232.
 Fettresorption im Darm 223.

- Fettresorption:
 — aus dem Darm und ihre Störungen 213 f.
 — — — Zusammenfassung 269.
 — Physiologie der 223.
 Fettresorptionsstörungen 236.
 — bei perniziöser Anämie 265.
 — bei BASEDOWscher Krankheit 248, 271.
 — bei Blutkrankheiten 265.
 — bei Darmamyloid 257.
 — bei organischen Darmerkrankungen 251.
 — infolge Darmfunktionsstörungen 248.
 — nach Dünndarmresektionen 265.
 — infolge Gallemangels 244.
 — bei Gastroenteritis 239, 251, 262.
 — bei Hypoleukia splenica 264.
 — bei Lebercirrhose 258.
 — nach Magenresektion 255.
 — infolge Mangels an Pankreassekret 237.
 — Pankrophorineinfluß auf 265.
 — bei Pfortaderstauungen 257.
 — bei Sprue 256.
 — bei Vitaminmangelkrankheiten 257.
 Fettsäureesterspaltung durch Pankreaslipase 224.
 Fettsäurenlöslichkeit durch Galle 226.
 Fettsäureresorption im Darm 225.
 Fettstühle bei ADDISONscher Krankheit 251.
 Fibrinogenfunktion 301.
 Fibrinogengehalt des Blutes 300.
 Fieber 769.
 Filtration und Sekretion bei der Harnbildung 10.
 Filtrationseinfluß auf Uraemie 14.
 Filtrationsgeschwindigkeit bei Nierenerkrankungen 14.
 Fleisch, spezifisch-dynamische Wirkung von 164, 166.
 Fleischiweiß, Wärmemehrung durch 165.
 — -Einfluß auf die Atmung 186.
 Fleischernährung, Gesamtumsatzsteigerung bei reiner 169.
 Fleischintoxikation bei Eckscher Fistel 192.
 Fleischwirkung auf das Nervensystem 187.
 Fluor bei Drüsenfieber 843.
 Fluorescein 305.
 Fluoresceinwirkung auf die Froschniere 13.
 FRIEDLÄNDERSche Bacillen im Lungenabsceß 398.
 Fusiforme Stäbchen im Lungenabsceß 398.
 Fuso-spirilläre Symbiose bei Lungengangrän 400.
 Fusosporillose bei Drüsenfieber 854, 855.
 Gänsefett, Ausnutzbarkeit des 231.
 GÄNSLENSches Leberextrakt 717.
 Gärungsdyspepsie, Fettresorptionsstörungen bei 251.
 Gärungseigenschaften der diphtheroiden Bacillen 529.
 Gärungsvermögen des Corynebacterium diphtheriae 524.
 Galle, eiweißfreie Substanzen in der 364.
 — als Emulsionsbildner 226.
 Galleinwirkung auf Fette 223.
 Gallenabschluß vom Darm, Fettresorptionsstörungen bei 246.
 Gallensäuren 227.
 Gallensäurenbestimmungen im Duodenalsaft 260.
 Gallensäuren-Fettsäurenverbindungen 228, 244.
 Gallensäurenkreislauf, enterohepatischer 228.
 Gallensaure Salze, Bindungen mit Serumeiweißkörpern 353.
 — — und Farbstoffbindung 311.
 Ganglion ciliare, Entfernung des 745.
 Gangränerreger, Spirochäten als 401.
 Gangränerruch 411.
 Gangränöser Lungenabsceß 376 f.
 Gasstoffwechsel, Wirkung der Salze auf den 145.
 Gastroenteritis, Fettresorptionsstörungen bei 239, 251, 262.
 Gastroenterostomie, Lungeneiterung nach 390.
 Gastrointestinale Infektion bei Drüsenfieber 857.
 Gaswechsel in verschiedenen Altersklassen 174.
 — bei Leberfütterung 207.
 Gaswechsel-Absinken nach Nahrungszufuhr 173.
 Gaumenerytheme bei Drüsenfieber 834.
 Gefäßmuskel, tonisierender Einfluß der Serumeiweißkörper auf 304.
 Gefrierpunkterniedrigung des Harns 36.
 Gelatine, Diphtheriebacillennachstum auf 522.
 Gelatinegallerte, Diffusion durch 306.
 Gelenkerkrankungen, Bäderbehandlung der 154.
 Germanin, Bindung an Leukozyten und Serumeiweißkörper 361, 362.
 Germaniumdioxid bei Anämie 704.
 Gesamtumsatz bei eiweißarmer Kost 168.
 Gesamtumsatzsteigerung bei Fleischernährung und Kohlehydraternährung 169.
 Gewebsharnstoff 54.
 Gewichtsverlust, unmerklicher, und Stoffwechse 122.
 Gicht, Nierenfunktionsprüfung bei 63.
 Gichtanfalle bei Leberdiät 712.
 GRIEMAScher Ultrafiltrationsapparat 361.
 Giftgase und Lungenabsceß 384.
 Giftigkeit des Harns 46.
 Gigantocyten bei perniziöser Anämie 662.
 Gingivitis bei Drüsenfieber 834.
 Glaubersalzquellen 136.
 Glaubersalzwirkung 134.
 Globulin bei Nierenkranken 38.
 Globuline 287.
 — Cholesterinbindung an 342, 347.
 — Entmischung von Albuminen und — durch Kataphorese 335.
 — isoelektrischer Punkt 290.
 — Molekulargewicht der 288.
 — Salvarsanbindung durch 361.
 — Trennungsmethoden und Unterschiede von Albuminen 289.
 Globulinfraktion, Bindung der Phosphatide an die 357.
 Globulinvermehrung im Serum durch Cholesterinfütterung 370.
 Glomeruli, Funktion der 12.
 Glomerulonephritis 14.
 — Harnstoff- und Reststickstoffretention bei 15.

- Glomeruluscapillaren, Coffeinwirkung auf die 11.
 Glomerulusfunktionsänderung 14.
 Glossitis bei perniziöser Anämie 721.
 Glucoseausscheidung durch die Niere 13.
 Glucosegehalt des Blutes bei Nephropathien 49.
 Glutaminsäurewirkung auf den Blutzuckerspiegel 188.
 — auf Leber und Niere 193.
 Glycerinagarnährboden für Diphtheriebacillen 522.
 Glykocholsäure, Lösung von Fettsäuren in 227.
 Glykokollfütterung, Grundumsatzerhöhung nach 180.
 Glykokollwirkung auf den Blutzuckerspiegel 188.
 — auf Glomeruli 11.
 Glykosurie, Einfluß von Salzen auf die 146.
 Gomenol bei Lungengangrän 441.
 Gravidität und perniziöse Anämie 689.
 Graviditätsanämie 664.
 — Leberbehandlung der 724.
 — Reticulocytenkrise bei 680.
 Grippe und Lungenabsceß 384, 387.
 Grippebronchopneumonie 435.
 Grundumsatz und Perspiratio insensibilis 185.
 Guaiajol, Bindung an Serumweiß 359.
- Hämatokrit 49.
 Hämaturie bei Drüsenfieber 843.
 Hämoglobingehalt des Blutes 53.
 Hämoglobinmenge und Erythrocytenvolumen 668.
 Hämoglobinurie 39.
 Hämolyse 682.
 — durch Arsen 705.
 Hämolsine 302.
 Hämoptyse bei gangränösem Lungenabsceß 410.
 Halsdrüsenentzündung, akute, idiopathische 785.
 Halsreflexe 750.
 Hammeltalg, Ausnutzbarkeit des 231.
 Hammeltalgresorption 225.
 Harn, s. a. Urin.
 — Ausscheidung der festen Stoffe 36.
 — spezifisches Gewicht 19.
 — Toxizität des 46.
- Harnammoniak und Säureausscheidung 84.
 Harnausscheidungsstörung bei tubulären Nierenerkrankungen 15.
 Harnbefund bei Drüsenfiebernephritis 843.
 Harnbildung 10.
 Harndiastase bei Nephritis 79.
 Harndichte 19.
 Harnfarbe 37, 41.
 Harnfarbstoffmessungen 42.
 Harnfarbstoffwert, reduzierter 41.
 Harnmenge nach kühlem Bad 115.
 — nach warmem Bad 116.
 — und Plasmafiltration 14.
 Harnpflichtige Substanzen 43.
 Harnsäure im Serum 351.
 Harnsäureausscheidung, Wirkung von Kalksalzen auf die 146.
 — und -retention 62.
 Harnsäurebestimmungen in Blut und Gewebssaft 63.
 Harnsekretion 11.
 Harnstickstoff und Reststickstoff bei Normalen 55.
 Harnstoff in Blut und Urin 47.
 Harnstoffausscheidung 14.
 — als Maß der Nierenfunktion 52.
 Harnstoffbestimmung im Blut 48.
 — im Speichel Nieren- und Herzkranker 54.
 Harnstoffgehalt und Eiweißgehalt des Serums 44.
 Harnstoffkonzentration, Variationsbreite der 57.
 Harnstoffkonzentrationsvermögen der Niere 32.
 Harnstoffretention im Blut 51.
 — bei Glomerulonephritis 15.
 Harnstoffwirkung auf die Blutkonzentration 25.
 Harnverhaltung in der Blase 53.
 Harnzusammensetzung, Einwirkung der Mineralwässer auf die 152.
 Haustiere, Diphtheriebacillus bei 526.
 Haut, Wirkung des kohlensauren Bades auf die 122.
 Hautaffektionen bei Drüsenfieber 845.
 Hautreaktionen, allergische 542.
 Hauttemperatur und Energieverbrauch 185.
 Hautwasserabgabe 28.
 Hefenucleinsäure 181.
 HELLERSche Ringprobe 40.
 HENLESche Schleifen 12, 14.
- Hepatitis, Wasserausscheidung bei 22.
 Hepatrat und Hepatopson 714.
 Hepatratwirkung auf Arbeitsumsatz und Stoffwechsel 204.
 Hernienoperation, Lungenabsceß nach 390.
 Herz, Wirkung von Acetylcholin auf das 745.
 Herzblock bei Diphtherie 605.
 Herzfehlerkranke, Prognose bei 33.
 HERZFELD-KLINGERSche Hypothese der Serumweißkörperentstehung 293, 373.
 Herzflattern und Herzflimmern bei Diphtherie 619.
 Herzfunktionsprüfung, Wasserversuch als 32.
 Herzkrankheiten, Bäderbehandlung von 154.
 — erhöhte Xanthoproteinwerte bei 68.
 Herz-Lungen-Nierenpräparat STARLINGS 365.
 Herzmuskelläsionen bei Diphtherie 609.
 Herzschwäche bei Diphtherie 567.
 Herzthromben, marantische, bei Diphtherie 571.
 Himbeerzunge bei Drüsenfieber 838.
 Hintergrundvorgang 753.
 Hippursäuresynthese als Nierenfunktionsprüfung 98.
 Histidin, spezifisch-dynamische Wirkung 181.
 Histidinbehandlung der perniziösen Anämie 740.
 Hochdruck, Thyrosin und Tryptophan bei 67.
 Höhensonnenbestrahlung bei Drüsenfieber 886.
 HOFFMANN'Scher Bacillus 528, 531.
 Hormonale Beeinflussung des Wasserhaushaltes 22.
 Husten bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 811.
 Hustenanfälle, erstickende, bei gangränösem Lungenabsceß 410.
 Hydrämie 15.
 — und Nierentätigkeit 26.
 Hydratationswasser der Serumweißkörper 303, 320.
 Hydrolipomatose 24.
 Hydrostatischer Druck beim Bade 117.

- Hyperchlorämie und Hypochlorämie 73.
 Hyperchlorhydrie, Alkalireserve bei 83.
 Hyperglobulinämie 371.
 Hyperglykämie durch Salzzufuhr 146.
 Hyperindicanämie 71.
 Hypermotilität des Dünndarms bei BASEDOWScher Krankheit 250.
 Hyperplasie der Lymphdrüsen bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 868, 869.
 Hyperthyreose, gesteigerte Dünndarmpéristaltik bei 248.
 Hypertonie 16.
 Hyperurikämie 63.
 Hypnose und Harnsekretion 30.
 Hypobromitmethode zur Harnstoffbestimmung 48.
 Hypocholesterinämie bei Uranylacetat-Nephritis 81.
 Hypoleukia splenica, Fettresorptionsstörungen bei 264.
 Hypophysenantidiurese 35.
 Hypophyseneinfluß auf die spezifisch-dynamische Fleischwirkung 187.
 Hypophysenhinterlappenextrakt, Wirkung des 746.
 Hypophysenprobe in der Nierenfunktionsprüfung 99.
 Hypophysenwasserversuch 34.
 Hypophysin 21.
 Hypoproteinämie bei Leberparenchymerkrankungen 300.
 Hypostenurie 14, 19, 21, 32.
 Hypothyreose und Anämie 738.
- Icterus haemolyticus 371.
 Ikterus, Albuminämie bei 370.
 — allgemeiner 339.
 — bei Drüsenfieber 840.
 — hämolytischer, Erythrocytengröße bei 666, 668.
 — — familiärer 671.
 — — Splenektomie bei 691, 692.
 — katarrhalischer 244.
 — Reststickstoff bei 50.
 Ikterusserumdiffusion in Gelatine 336.
 Ileum, Fettresorption im 230.
 Immunität 499.
 — angeborene 551.
 — antitoxische, nach Altersstufen 545.
- Immunität, antitoxische:
 — — Entstehung und Ursachen der 551.
 — — Einfluß von Rasse und Geschlecht 546.
 — bei Drüsenfieber 804.
 — erworbene 552.
 — Methoden zur Bestimmung der antitoxischen 538.
- Indicanämie 71.
 Indicanbildung in Blut und Urin 70.
 Indicanreaktion 67, 70.
 Indicanurie nach Fleischnahrung 72.
 Indolbildung der Diphtheriebacillen 524.
 Inflammatorischer Index 25.
 Influenzabacillen im Lungenabsceß 398.
 Inkubationsbacillenträger 558.
 Innersekretorische Drüsen und Harnbildung 18.
 — — und spezifisch-dynamische Wirkung 187.
 Innervation von Agonist und Antagonist 758.
 Insuffizienz, pluriglanduläre, mit Steatorrhöe 251.
 Insulinwirkung, vagotrope 762.
 Interferenzen von Reizwirkungen 757.
 Intoxikation durch Phenol-Indolkörper 65.
 Intrathorakaldrüsenanschwellung bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 825.
 Intubation bei Diphtherie 505.
 Ionaler Zustand und sympathische Wirkung 747.
 Isochlorhydrie, Alkalireserve bei 83.
 Isostenurie 14, 19.
- JACKSCHSche Anämie 726.
 JAKROBÄUSSche Operation 451.
 Jejunum, Fettresorption im 230.
 Jod im Blut 352.
 Jodausscheidung durch die Nieren 94.
 Jodbehandlung der perniziösen Anämie 739.
 Jodbindung an Serum bei Syphilis 370.
 Jodidwirkung 140.
- Kachexie, Bluteiweißabnahme bei 372.
 — bei gangränösem Lungenabsceß 418.
- Kältewirkung 114.
 Kalbsbries, spezifisch-dynamische Wirkung von 210.
 Kalium im Serum 349.
 Kaliumchloridwirkung 141.
 Kaliumsalze, Belastungsversuche mit 74.
 Kalksalze, Resorption der 135.
 Kammerflimmern bei Diphtherie 614.
 Kammerwasser 321.
 Karlsbader Wasser, Wirkung des 137.
 Kartoffeln, Diphtheriebacillenwachstum auf 522.
 Kataphorese, Entmischung durch 327.
 Kataphoreseversuche mit Bilirubin 337.
 — mit Cholesterin 343.
 Katastrophenreaktionen 768.
 Kationenbestand der Haut, Schwankungen des 141.
 KAUFFMANNscher Versuch 32, 34.
 Kaverne als Absceßherd 392.
 Keimdrüseninfluß auf die spezifisch-dynamische Wirkung 188.
 Kehlkopfcroup 497.
 Kieselsäurewirkung 143.
 Kinder, Gaswechsel bei 174.
 KLEBS-LÖFFLERScher Bacillus 515.
 Kleinhirnerkrankung 755, 768.
 Knoblauchtinktur bei gangränösem Lungenabsceß 441.
 Knochenfische, Nierenfunktion der 13.
 Knochenmark, Arsenwirkung auf das 705.
 Knochenmarkschädigung bei primärer Anämie 660.
 Knochenmarksveränderungen bei perniziöser Anämie 679.
 Knochenmarkszellen und Bluteiweißkörper 300.
 Knochentumoren, Makrocytose bei 664.
 Kochsalz 72.
 Kochsalzausscheidung durch die Niere 13.
 — nach Pituitrin 34.
 Kochsalzbelastungen 74.
 Kochsalzeinfluß auf den Eiweißumsatz 145.
 Kochsalzlösungen, Einfluß auf die Verdauungswege 133.
 — Wirkungen hypertotonischer 73.
 Kochsalzquellen, Wirkung der 136.

- Kochsalzretention 75.
— bei tubulären Nieren-
erkrankungen 15.
Körpereigene Stoffe 19.
Körperfremde Stoffe in Blut
und Harn 89.
Körperfunktionsbeeinflussung
durch das Nervensystem
743.
Körpertemperaturanstieg im
warmen Moorbad 126.
Kohlehydratgärung durch
diphtheroide Bacillen 530.
Kohlehydraternährung, Ge-
samturnsatzsteigerung bei
169.
Kohlehydrathaushalt, Ein-
fluß von Salzen auf den
146.
Kohlenoxydvergiftung als
Vehikelkrankheit 373.
Kohlensäurespannung im
Blut, Einfluß der Ernäh-
rung auf die 183.
Kohlensäurewirkung 121.
Kohlensäure Bäder 121.
Kolikanfalle beim Drüsen-
fieber 827.
Kollapstherapie bei gangr-
nösen Lungenabsceß 448.
Kollargol bei Lungengangrän
443.
Kolloidosmotischer Druck der
Serumeiweißkörper 303.
Kompensationsdialyse 324.
Kongorotfärbung des Amy-
loids 367.
Kongorotprobe bei Nieren-
amyloidose 93.
Konstanten als Charakte-
ristica der Persönlichkeit
765.
Konstanz des Organismus 764.
Konstitution und Diphtherie-
disposition 537.
Kontaktbacillenträger 559.
Kontaktimmunität 552.
Konzentrierungsfunktion der
Niere 31.
Kopfschmerzen bei PFEIFFER-
schem Drüsenfieber 812,
844.
Krankheit als ungeordnetes
Verhalten 768.
Krankheitsbild, autoplasti-
sches 769.
Krankheitsentstehung durch
Inkonstanz der Mittel-
werte 767.
Kreatin und Kreatinin 61.
Kreatinämie und Kreatinin-
ämie 62.
Kreatininausscheidung durch
die Niere 13, 14.
Kreatiningehalt des Blutes 53.
- Kreislaufschwäche, Harnfarbe
bei 41.
Kreuzschmerzen bei
PFEIFFERSchem Drüsen-
fieber 812.
KROGHSche Standardkost als
Vorerkennung 190, 204.
Kryoskopie 36.
Kupfer im Serum 350.
Kupferwirkung bei Anämie
704.
- Labilität, vegetative 744.
Lactosegärung durch Di-
phtheriebacillen 524.
Lähmungen bei Diphtherie 570.
Lähmungsversuche am auto-
nomen Nervensystem 745.
Lanolin 225.
Laryngitis cruposa 496, 508.
Larynxdiphtherie 563.
— Klinik 582.
Larynxstenose 583.
Leber und Bluteiweißkörper
300.
— bei Drüsenfieber 839.
— Lösung der Serumeiweiß-
körperbindungen durch
die 364.
— Phlorrizinwirkung auf die
96.
— spezifisch-dynamische
Wirkung der 191.
— und Stoffwechsel 192.
— Wirkungsmechanismus der
727.
— Wismutspeicherung in der
363.
Lebercirrhose, Entgiftungs-
störungen bei 64.
— Erythrocytengröße bei
668.
— Fettresorptionsstörung bei
239, 258.
Leberdiagnostik mittels Pep-
tonbelastung 60.
Lebereinfluß auf pathologische
Blutbildung 724.
Lebereiweiß, spezifisch-dyna-
mische Wirkung 202.
Lebereiweißkörper im Harn
37.
Lebererkrankungen, Wasser-
ausscheidung bei 22.
Leberextrakte 715.
Lebergalle, Stoffe in der 368.
Leberkrankheiten, Reststick-
stoff bei 50.
Leberleiden, erhöhte Xantho-
proteinwerte bei 68.
LEBERMANNSche Peptonver-
such 30.
Leberpräparate, Einfluß auf
Arbeitsumsatz und Stoff-
wechsel 204.
- Leberpräparate:
— Standardisierung der 682.
Leberresistenz bei Anämie
718.
Lebertherapie der Anämien
709, 725.
— der makrocytären An-
ämien 671.
— der perniziösen Anämie
195, 709.
— Reticuloeytenkrise nach
676.
Leberwirkung, Versuche über
195, 200.
Lecithinfütterung 233.
Lecithingehalt der Galle 227.
Lecithinresorption 234.
LEEDSche Probe 25.
Leucinwirkung auf Leber und
Niere 193.
Leukämie 674.
— Bluteiweißbild 297.
— bei PFEIFFERSchem Drü-
senfieber 810.
Leucocytenzunahme bei Re-
ticuloeytenkrise 681.
Leucocytose bei gangränösem
Lungenabsceß 409.
Leukopathischer Shock 17.
Lidödem, urtikarielles 24.
LIEBERMANN-BURCHHARDSche
Cholesterinprobe 343.
Lipämie, alimentäre 232, 233,
259.
Lipase im Magen 223.
Lipodoleinführung in die
Trachea 433.
Lipoide, Bindungen mit
Serumeiweißkörpern 356.
Lipoidnephrose 17, 77, 81, 93.
Lipidresorption, Physiologie
der 234.
Liquor cerebrospinalis 321.
— Eiweißgehalt des 302.
LÖFFLERScher Nährboden für
Diphtheriebacillen 523,
532.
LÖFFLERSches Blutserum 522.
— Methylenblau 517.
— Serum 516.
Lösung der Fettsäuren in
Galle 227.
Lokalhormone, Wirkung der
746.
Lophius piscatorius 12.
LUDWIG-CUSHNYSche Theorie
der Nierenfunktion 97.
Lues, s. a. Syphilis 880.
— und Drüsenfieber 880.
Luftionen, klinische Bedeu-
tung der 112.
Luminalwirkung auf die Di-
urese 29.
Lungenabsceß, akute gangr-
nös-abscedierende Form
414.

- Lungenabsceß:**
 — gangränöser 376 f.
 — — Ätiologie 386, 404.
 — — akute rezidivierende Absceßform 417.
 — — Antiseptica und Balsamica 441.
 — — Bakteriologie 397.
 — — bronchographisches Bild 434.
 — — bronchoskopische Aspiration 461.
 — — Chemotherapie 442.
 — — chronisch-rezidivierende Form 419.
 — — Diagnose 429.
 — — Differentialdiagnose 435.
 — — Durchbruch in den Bronchus 410.
 — — Durstkur 461.
 — — Eingriffe am Herd 458.
 — — Entleerung durch den Bronchus 411.
 — — Entstehungsstadium 409.
 — — Entwicklungstypen 412.
 — — Eröffnung und Drainage 458.
 — — extrem-chronische Form 421.
 — — innere Behandlung 441.
 — — Kollapstherapie 448.
 — — Krankheitsformen 412.
 — — Lagerungsdrainage 461.
 — — Pathogenese 401.
 — — Phasen 408.
 — — Phrenicotomie bei 455.
 — — Plombierung 457.
 — — Pneumothoraxbehandlung 448.
 — — pseudopleuritische Form 424.
 — — Röntgenbild 430.
 — — Salvarsanbehandlung 444.
 — — Serumtherapie 446.
 — — Spontanheilung 440.
 — — Therapie 439.
 — — Thorakoplastik 457.
 — — Übertragung auf dem Blutwege 403.
 — — — auf dem Luftwege 402.
 — — Vaccinotherapie 447.
 Lungenabscesse naso-bucco-pharyngealen Ursprungs 387.
 Lungeneiterung 385.
 — Knoblauchtinktur bei 441.
 Lungeneiterungen nach operativen Eingriffen 390.
 Lungengangrän, Ätiologie 404.
 — klinisches Bild und Symptomatologie 407.
 Lungengangrän:
 — Übertragung auf dem Lymphwege 401.
 Lungenleiden, erhöhte Xanthoproteinwerte bei 68.
 Lungenspirochätose 400.
 Lungentuberkulose und -gangrän 392.
 Lymphadenitis cervicalis 791.
 — bei Diphtherie 565.
 Lymphadenopathia meseraica 883.
 Lymphadenopathie bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 806, 816.
 Lymphadenose 664.
 — akute 798.
 Lymphdrüsenanschwellungen, Generalisation der 788, 821.
 Lymphdrüsenvereiterung bei Drüsenfieber 820.
 Lymphgefäße, Fettresorption durch die 230.
 Lymphoblastenangina 796.
 Lymphocytose bei Drüsenfieber 794.
 Lymphomonocytose bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 795.
 Lymphomononucleose bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 806.
 MCLANSche Probe 58.
 MCLANScher Ureaindex 56, 57.
 Magen, Fette im 223.
 — und Säurebasengleichgewicht 83.
 Magen-Darmkanal, Einfluß der Mineralwässer auf den 152.
 — Fetteausnutzung im 231.
 Magenlipase 223.
 Magenpräparate 734.
 Magenresektion, Lungenabsceß nach 390.
 Magenresektionen, Fettresorptionsstörungen bei 255.
 Magensaft, Reststickstoff im 50.
 Magentherapie der perniziösen Anämie 730.
 Magentonus bei Sympathicusreizung 745.
 Magnesium, Bindung an Serumeiweißkörper 350.
 — Löslichkeit der fettsauren Salze durch Galle 227.
 Magnesiumsulfatwirkung 135.
 Magnesiumwirkungen auf den Gesamtorganismus 135.
 Makrocyten 663.
 Makrocytose 664, 684.
 MALPIGHISCHE Körperchen 16.
 Marschhämoglobinurie 39.
 Martol 715.
 Medikamente, Einfluß von Serumeiweißkörpern auf Verträglichkeit von 370.
 Medikamentenbindungen mit Serumeiweißkörpern 336.
 Medullose, funikuläre, Beeinflussung durch die Lebertherapie 722.
 Megalocyten 663.
 Megalocytose 664, 684.
 Meningismus bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 813.
 Mesenterialdrüsenanschwellung bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 808.
 Metalltherapie bei Anämien 704.
 Methylenblaufärbung der Diphtheriebacillen 517.
 MICHAELISScher Apparat 329.
 Mikrobengemisch beim Lungenabsceß 397.
 Mikrobloodwasserbestimmung nach BANG 25.
 Mikrocytose bei hypochromen Anämien 663.
 — als Knochenmarkfunktionsstörung 670.
 Mikrocolorimetrische Harnstoffbestimmung im Blut 48.
 Milch, Diphtheriebacillennachstum auf 522.
 Milchfettausnutzung 231.
 Milchinjektion zur Nierenfunktionsprüfung 98.
 Miliartuberkulose und Drüsenfieber 880.
 Milieu des Organismus 768.
 MILLONSche Reaktion 65.
 Milz, spezifisch-dynamische Wirkung der 209.
 — Wismutspeicherung in der 363.
 Milzbestrahlung bei perniziöser Anämie 740.
 Milzextirpation bei Anämie 691.
 Milzanschwellung bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 806, 829.
 Milzverabreichung, Wirkung der 201, 209.
 Mineralbadtypen, Sonderwirkung bestimmter 121.
 Mineralbäder, spezielle Wirkungen der 118, 131.
 Mineralbäderwirkung, Grundlagen der 127.
 Mineralquellen, Einteilung der 113.
 Mineralwässer, Beurteilung der 111.
 — eisenhaltige 700.

- Mineralwässer:
 — spezielle Ionenwirkungen 133.
 — katalytische Reaktionen der 113.
 — osmotische Wirkung der 132.
 — und Salzhaushalt 139.
 — Wirkung auf den Verdauungstractus 132.
 Mineralwässereinfluß auf die Elektrolytbilanz 143.
 Mineralwässerwirkung auf Diurese und Harnzusammensetzung 138.
 — auf den Kohlehydrathaushalt 151.
 Mineralwässerwirkungen auf den Stoffwechsel 144.
 Molekulargewicht der Serumeiweißkörper 287.
 MOLLsche Hypothese der Serumeiweißkörperentstehung 292.
 Mondorfer Salz, Wirkung des 137.
 Monocytenangina 796.
 Mononucleose, infektiöse 798.
 — bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 808.
 Moorbäder 118.
 — Wirkung der 126, 131.
 Morbus ADDISONI, Fettstühle bei 251.
 — PFEIFFER 786.
 — WERLHOFFI, Bluteiweißbild bei 297.
 Morphium, Bindung an Serumeiweiß 359.
 Mucotrat 734.
 MÜLLERSche Färbung der Diphtheriebacillen 520.
 Mumps und Drüsenfieber 879.
 Mundexanthem bei Drüsenfieber 834.
 Muskelarbeit und spezifisch-dynamische Wirkung 189.
 Muskelerkrankungen, Bäderbehandlung der 154.
 Muskelfunktion, vegetativer Einfluß auf die 747.
 Muskelkraftzunahme nach Mineralbädern 120.
 Myelom, Bluteiweißbild bei 297, 300, 374.
 Myelomserum, genuines 316.
 Myelophthise 665.
 Myelose, aleukämische 664.
 Myocarditis postdiphtherica 512.
 Myokardläsionen bei Diphtherie 611.
 Myxödem und Anämie 738, 739.
 — Makrocyten bei 664.
- Nackenschmerzen bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 812.
 Nackenstarre bei Drüsenfieber 844.
 Nährböden für Diphtheriebacillenzüchtung 521.
 Nahewirkung, funktionelle und räumliche 752.
 Nahrungseinfluß auf die alveoläre Kohlensäurespannung 183.
 Nahrungseiweiß, Wärmemehrung nach 156 u. f.
 Nahrungsfettausnutzung 231.
 — bei Ölzulage 232.
 Nahrungsmittel, Organspezifität eiweißhaltiger 211.
 Naphtholgelb-S-Bindung 312, 318.
 Narkotica, Einfluß auf die Diurese 29.
 Nasenbluten bei Drüsenfieber 837.
 Nasendiphtherie 562, 570, 574.
 — Prognose bei kleinen Kindern 582.
 Natrium im Serum 350.
 — salicylicum, Bindung an Serumeiweißkörper 357.
 Natriumausscheidung durch die Niere 13.
 Natriumthiosulfat zur Nierenfunktionsprüfung 98.
 Nausea bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 813, 838, 844.
 Nebenhöhlenerkrankungen bei Diphtherie 580.
 NEISSERSche Arsenkur 707.
 — Färbemethode für Diphtheriebacillen 519.
 — Körnchen 517.
 Nekrose bei Diphtherie 566.
 — bei gangränösem Lungenabsceß 405.
 Nephritis, chronische, und Polyurie 20.
 — bei Drüsenfieber 842.
 — Harnstoffkonzentration bei 57.
 — und Nephrose 16.
 Nephropathien, Gruppierung der 17.
 Nephrose 17.
 Nephrosen, Calcium bei 77, 349.
 — Farbstoffausscheidung bei 313.
 — Filtration bei 14.
 Nephrosklerose 14.
 — Blutchemismus bei 65.
 Nervensystem, autonomes, Lähmungs- und Reizversuche 745.
 — bei Drüsenfieber 844.
- Nervensystem:
 — Bedeutung des vegetativen 186.
 Nervensystemerkrankungen bei perniziöser Anämie 722.
 Nervensystemfunktion, Wandlungen der Anschauungen über 749.
 Nervöse Einflüsse auf innere Organe 743.
 Nervus splanchnicus, Einfluß auf die Glomerulusdurchblutung 18.
 NESSLERS Reagens zur Harnstoffbestimmung 48.
 Netzwerkcharakter des Nervensystems 752.
 Neuroregulation 741 u. f.
 Neurosen 770.
 Neutralfett 223.
 Neutralfett-Resynthese 229.
 Niere, Bilirubin- und Eosinlösung von Serumeiweiß 365.
 — Harnstoffausscheidungsvermögen der 52.
 — spezifisch-dynamische Wirkung der 209.
 Nierenarbeit und Quellungsvorgänge 14.
 Nierendagnostik, Bedeutung des Serumeiweißes für die 43.
 Nierenenerkrankungen und Nierenfunktionsprüfungen, Allgemeines 16.
 Nierenextrakte, Einfluß auf die Diurese 21.
 Nierenfunktionsprüfungen 1 u. f.
 — bei Schwangeren 60.
 Nierenfunktionsprüfungsmethoden, Einteilung der 18.
 Nierenfunktionsstörungen, Diastasenachweis bei 78.
 Nierenglomeruli, Funktion der 12.
 Niereninsuffizienz, Diazoreaktion im Blut bei 69.
 — und Harnreaktion 31.
 Nierenkranke, Globulin im Blut und Harn von 38.
 Nierenkrankheiteneinteilung nach SIMONDS und RUSSEL 17.
 Nierenschädigung bei Diphtherie 568, 570.
 Nierenschwelle 13.
 Nierensekretionstheorie von MANDRU 16.
 Nierentätigkeit, nervöse Beeinflussung der 18.
 — und spezifisch-dynamische Wirkung 170.
 Nitritreaktion im Harn 41.

- Normalkonstanten im Milieu 768.
 Novocain, Bindung an Serum-eiweiß 359.
 Nucleinsäurewirkung auf den Energiestoffwechsel 181.
 Nüchternruheumsatzerhöhung nach Fleischaufnahme 173.
 Nykturie 19.
 Nykturieprobe 32.
- O**berfläche der Serumeiweißkörper 287.
 Obstipation bei Drüsenfieber 838.
 Ödem 23.
 — periadenitisches 819.
 Ölsäurelöslichkeit durch Galle 227.
 Oleothorax bei gangränösem Lungenabsceß 455.
 Oligodipsie 20.
 Oligopnoe bei Laryngitis crupposa 591.
 Oligurie 19, 20.
 Olivenöl, Ausnutzbarkeit des 231.
 Omnadin bei Drüsenfieber 886.
 Onkotischer Druck der Serumeiweißkörper 303.
 Organismus, Erkenntnis vom Wesen des 763.
 — Regulation des 765.
 Organspezifität in der Wärmehemmung 211.
 Otitis media bei Drüsenfieber 837.
 Ovalocytose bei BIERMERscher Anämie 664.
- P**ankreaserkrankungen, Fettverluste bei 238.
 Pankreasextirpation, Fettresorptionsstörung nach 239.
 Pankreaslipase 224.
 Pankreassaftwirkung auf Fett 223.
 Pankreatitis mit BASEDOW-Symptomen 251.
 Pankreon 243.
 Pankrophorin, Beeinflussung nicht pankreatogener Fettresorptionsstörungen durch 265.
 Pankrophorinwirkung auf Fettresorption 243.
 Panmyelophthise, Bluteiweißbild bei 297.
 Paracumarsäure 65.
 Parodontose, Lungeneiterung bei 388.
 Paraffin 225.
- Paraldehydwirkung auf die Diurese 29.
 Parasympathicuswirkung und Acetylcholinwirkung 747.
 Parenchymherde in der Lunge 435.
 Parotitis bei Drüsenfieber 832.
 PEARSONSche Arsenlösung 707.
 Pepton im Harn 37.
 Peptonbelastung 60.
 Peptonshock 73.
 Peptonversuch nach LEBERMANN 30.
 PERGOLAScher Nährboden 524.
 Perhepar 715.
 Permeabilität der Haut 127.
 Permeabilitätsindex 25.
 Perniciosa-Mortalität 720.
 Perspiratio insensibilis und Stoffwechsel 185.
 PETERSENSche Probe 25.
 PETTENKOFERSche Reaktion 247.
 PFEIFFERSches Drüsenfieber 783.
 Pfortaderblut, Fettgehalt des 231.
 Pfortaderstauungen, Fettresorptionsstörungen bei 257.
 Phagocytose, Salzwirkung auf die 147.
 Pharynxkatarrh bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 811.
 Phenolrot zur Nierenfunktionsprüfung 92.
 Phenolrotwirkung auf die Tubuli 12.
 Phenolsulfonphthalein zur Nierenfunktionsprüfung 91.
 Phenylalaninwirkung auf Leber und Niere 193.
 Phlegmasia alba dolens 24.
 Phlorrhizin zur Nierenfunktionsprüfung 96.
 Phlorrhizinglykosurie 97.
 Phosphatasegehalt der Niere 79.
 Phosphat, Bindung an Serumeiweißkörper 351.
 — Wirkung auf den Darm 135.
 Phosphatide, Bindung an Serumeiweißkörper 356.
 Phosphationen, Wirkung der 141.
 Phosphorausscheidung im Harn und Acidität 61.
 Phosphorretention im Blut bei Nierenschädigung 82.
 Phosphorverbindungen, Bedeutung der — für die Nierenfunktion 80, 81.
- Phrenicusdurchschneidung und Phrenicusexairese bei Lungenabsceß 455.
 Physisches und Psychisches 770.
 PIAZZASche Methode der Harnstoffbelastung 58.
 Pilocarpin, Bindung an Serumeiweißkörper 358.
 Pilocarpinwirkung 746.
 Pituitrin, Steigerung der Wasserausscheidung durch 34.
 — bei Urticaria 24.
 Pituitrinwirkung auf die Blutkonzentration 25.
 Plasmaeiweiß 288.
 Plasmafiltration im Glomerulus 13.
 Pleuraablösung bei gangränösem Lungenabsceß 457.
 Pleuraadhäsionen bei gangränösem Lungenabsceß 405.
 Pleuritis, abgekapselte 438.
 Plexus chorioidei 321.
 Plombierung bei gangränösem Lungenabsceß 457.
 Pneumokokken im Lungenabsceß 398.
 Pneumonie bei Diphtherie 573.
 — Lungenabsceß nach 386.
 Pneumonien, postoperative 403.
 Pneumothorax, diagnostischer, bei gangränösem Lungenabsceß 431.
 Pneumothoraxbehandlung des gangränösen Lungenabscesses 448.
 Pneumotomie bei gangränösem Lungenabsceß 460.
 Polyadenie bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 788.
 Polyarthrit, erhöhte Xanthoproteinwerte im Serum bei 68.
 Polypnoe nach Fleischnahrung 185.
 Polyurie 14, 19, 20.
 Präcipitinbildung, Einfluß der Salze auf die 147.
 Präcipitine 302.
 PRICE-JONES-Kurven 663, 685.
 Probemahlzeit, spezifisch-dynamische Wirkung der 166.
 Probepunktion bei gangränösem Lungenabsceß 409.
 Procythol 715.
 Prolaneinfluß auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 187.
 Prosekretin 224.

- Prostatahypertrophie, Reststickstoffbestimmung bei 67.
 Proteinkörper im Harn 38.
 Proteus im Lungenabsceß 398.
 Pseudocroup 497.
 Pseudodiphtheriebacillen 515.
 Pseudodrüsenfieber der Säuglinge und Kleinkinder 803, 875.
 Pseudoglobulin im Harn 37.
 Pseudoglobuline 290, 293.
 Pseudohyposthenurie 21.
 Pseudomembranen bei Diphtherie 564.
 — Diphtheriebacillen in 521.
 Pseudopleuritis bei gangränösem Lungenabsceß 426.
 Pseudoreaktion bei Diphtherie 542.
 Pseudourämie 45.
 Puls bei CO₂-Bad 124.
 Pulsfrequenzabnahme nach Leberpräparaten 207.
 Purindiurese 34.
 Purinkörper im Harn 43.
 Purinstoffe bei Leberkrankheiten 63.
 Purinstoffwechsel, Einfluß des Karlsbader Wassers auf den 152.
 Pyelographie, intravenöse 89, 94.
 Pyramidon, Bindung an Serumeiweißkörper 358.
- Quaddelprobe von D'ALDRICH und McCURE 23.
 Quarzlampe bei Drüsenfieber 886.
 Quarzlichtbehandlung der perniziösen Anämie 740.
 Quellungsdruck der Serumeiweißkörper 303.
 Quellungsvorgänge und Nierenarbeit 14.
 QUINCKESche Nykturieprobe 32.
 QUINCKESches Ödem bei Lebertherapie 681.
 Quotient, azotämischer 55.
- Rachenbefund bei Drüsenfieber 836.
 Rachendiphtherie 495.
 — larvierte 562.
 Rachenmembran, diphtherische 565.
 Radiumtherapie bei perniziöser Anämie 739.
 Reaktion, Reiz und Ausgleichsvorgang 755.
 Reflexaufbau des Organismus 749.
 Reflexhypothese 751.
- Reflexwandel 750.
 Refraktometrie bei Nierenfunktionsprüfung 39.
 Regulation, Wesen der 765.
 REHBERGSche Formel 14.
 REHNSche Nierenfunktionsprobe 86, 88.
 Reibungswiderstand in Bädern 117.
 Reiz, verschiedene Wirkung des gleichen 771.
 Reizansatz und Wirkung 753.
 Reizleitungsstörungen bei Diphtherie 604.
 Reizmahlzeiten als Nierenfunktionsprobe 89.
 Reizversuche am vegetativen Nervensystem 745.
 Reizverwertung 757.
 Reizwirkung und Gesamtzustand 755.
 — und humorale Zustände 745.
 Rekonvaleszenten-Bacillenträger 559.
 Relapse bei Drüsenfieber 815, 821.
 Reprisen bei Drüsenfieber 822.
 Resorptionsmechanismus der Fette 229.
 Respirationsorgane bei FREIFFERSchem Drüsenfieber 835.
 Respiratorischer Quotient 167.
 Reststickstoff 43.
 — in Blut und Urin 47.
 — Fraktionen des 51.
 Reststickstoffbestimmungsmethoden 47.
 Reststickstoffgehalt des Blutes bei Nephropathien 49.
 Reststickstoffverteilung im Blut 49.
 Retentionserscheinungen bei Nierenerkrankungen 14.
 Reticulocyten im Blut 673.
 Reticulocytenkrise bei perniziöser Anämie 680, 686.
 — und Reticulocytenreaktion 672, 675.
 Reticulocytenzunahme bei Eisentherapie 675.
 Reticuloendothel, Salvarsanspeicherung im 359.
 — Wismutspeicherung im 363.
 Retropharyngealabscesse bei Drüsenfieber 837.
 Rheumatische Erkrankungen, Bäderbehandlung der 154.
 Rhinitis fibrinosa 576.
 Rhodan im Serum 352.
 RINGER-LOCKESche Lösung, diuretische Wirkung der 33.
- Rivanol bei Lungengangrän 442.
 Röntgenbefunde bei Bronchialdrüsenanschwellung 825.
 ROSENTHALSche Spritze für Lipiodol 433.
 Rückresorption in den Tubuli 12.
- Saccharosegärung durch Diphtheriebacillen 524.
 Säuerlinge 121, 136.
 Säuglinge, spezifisch-dynamische Wirkung der Milch bei 175.
 Säuglingsdiphtherie, Diagnostik 580.
 Säurebasengleichgewicht, Einfluß der Ernährung auf 183.
 Säurebildung durch den Diphtheriebacillus 524, 535.
 Säuren- und Basenausscheidung 82.
 — und Basenbelastung 86.
 Säureeinsparung 84.
 Salicylsäure, Überempfindlichkeit gegen 370.
 Salicylsäurebindung an Serumeiweißkörper 357.
 Salolbelastungsversuch als Nierenfunktionsprüfung 68.
 Salvarsan, Bindung an Serumeiweißkörper 360.
 Salvarsanbehandlung der Anämien 708.
 — des gangränösen Lungenabscesses 444.
 Salvarsanspeicherung im Reticuloendothel 359.
 Salyrganwirkung auf die Blutkonzentration 25.
 — auf die Wasserabgabe 28.
 Salzelektrolyte und Hormone 747.
 Salzhaushalt und Mineralwasser 139.
 — Theoretisches 72.
 Salzzufuhr und -ausscheidung 137.
 Salzzufuhrwirkung auf den Gesamtorganismus 147.
 Sandoptalwirkung auf die Diurese 29.
 Sauerstoffabnahme im Blut nach kohlenurem Bad 126.
 Sauerstofftransport durch flüssiges Hämoglobin bei Anneliden 373.
 SCHERERT-HUPPERTSche Eiweißbestimmungsmethode 40.

- SCHICKSche Reaktion und Diphtheriedisposition 537.
 — — Verteilung nach Altersstufen 546.
 — — praktischer Wert 548.
 Schilddrüsenfunktion bei Anämie 738.
 Schilddrüsenhormonwirkung auf die Darmmotilität 249.
 Schilddrüsenwirkung auf spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 187.
 Schlaflosigkeit bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 813.
 SCHLAYERSche Nierenfunktionsprüfungen 90.
 Schmelzpunkt der Fettarten 231.
 Schmerzen bei Lymphadenopathie 819.
 Schrumpfnierenharn, Farbstoffe im 41.
 Schrumpfnierenpolyurie 20.
 Schwangerschaftsunterbrechung bei chronischer Nephritis 60.
 Schwefelbäder, Wirkung der 126.
 Schweinefett, Ausnutzbarkeit von 231.
 Schweinemagenbehandlung der perniziösen Anämie 732.
 Schweißsekretion bei Fleisch- und Leberfütterung 204.
 Seifen, Bindung an Serum-eiweißkörper 353.
 Seifenausscheidung, verminderte, bei Pankreaskrankheiten 243.
 Seifendyspepsie 254.
 Seifenlöslichkeit durch Galle 226.
 Sekretin 224.
 Sekretion und Resorption in Glomeruli und Tubuli 12.
 — durch das Tubulusepithel 12.
 Serologischer Zusammenhang der Diphtheriebacillen und der Diphtheroiden 530.
 Serotherapie des gangränösen Lungenabscesses 446.
 Serum, Cholesteringehalt des 267.
 — Albumin- und Globulinfraktion des 289.
 — als Lösungsmittel 302.
 Serumcalciumspiegel bei Nephritiden 76.
 Serumeiweiß 43.
 — Art- und Fraktionsspezifität 290.
 — Cholesterinbindung mit 342.
 Serumeiweißkörper, Bindung des Bilirubins an 338.
 — Bindungen mit Medikamenten 336.
 — Entstehung der 292.
 — Funktion der 300, 301.
 — pathologische Änderungen der 371.
 — tonisierender Einfluß auf die Gefäßmuskulatur 304.
 — und Verträglichkeit von Medikamenten und Calcium.
 — Vehikelfunktion der 273 u. f.
 Serumeiweißkörperänderung und Änderung der Farbstoffausscheidungs-geschwindigkeit 369.
 Serumeiweißkörperbeschaffenheit, zahlenmäßige Daten über 287.
 Serumeiweißsol und Farbstoffe 305, 310.
 Shock, anaphylaktischer, Wirkung von CaCl_2 auf den 147.
 — leukopathischer 17.
 — nach Plasmaentfernung 300.
 Siderac 700.
 Sinusarrhythmien bei Diphtherie 614.
 Solbäderwirkung 120.
 Solutio FOWLERI bei Drüsenfieber 885.
 Somnolenz bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber 813.
 Spasmus glottidis 585, 586.
 Speichel, Harnstoffbestimmung im 54.
 Speicheldrüsenkrankung bei Drüsenfieber 832.
 Spektrometer zur Harnfarbstoffmessung 42.
 Spezifisch-dynamische Wirkung von Fleisch und anderen Eiweißarten 164.
 Spezifität der Nervenleistung 761.
 SPIEGLERSches Reagens 40.
 Spirochaete bronchialis CASTELLANI 400.
 — dentium KOCH 400.
 — VINCENT 400.
 Spirochäten im Lungenabsceß 398.
 Spirochätenbefund bei Drüsenfieber 853.
 Spirochätose der Atemwege, stomatogene, 400.
 Splanchnicusreizung und Nierenfunktion 18.
 Splenektomie 691.
 Sportalbuminurie 39.
 Sprudelbad 126.
 Sprue, Fettresorptionsstörungen bei 256.
 — Leberbehandlung bei 725.
 Stahlquellen, Eisenwirkung der 144.
 Standardisierung von antianämischen Mitteln 682.
 Staphylokokken im Lungenabsceß 397.
 Stauungsniere und akute Glomerulonephritis, Differentialdiagnose 32.
 Stearin, Ausnutzbarkeit des 231.
 Stearinsäurelöslichkeit durch die Galle 227.
 Steatorrhöe bei pluriglandulärer Insuffizienz 251.
 Stickstoff 43.
 Stickstoffbelastungen 56.
 Stickstoffexkretion in den Magen 50.
 Stickstoffretention 45.
 Stickstoffverteilung im Blut 52.
 Stickstoffzufuhr, Abhängigkeit des Energiestoffwechsels von 170.
 Stickstoffzunahme im Blut und Harn nach Fleischnahrung 180.
 Stigmatisation, vegetative 744, 766.
 Störungen der Fettresorption aus dem Darm 213 u. f.
 Stoffwechsel, Mineralwasserwirkungen auf den 144.
 Stoffwechselwirkung des Arsens 705.
 Stomatitis bei Drüsenfieber 833.
 Stomopson 734.
 Stovarsol bei Lungengangrän 446.
 Streptodiphtherie 564.
 Streptokokken bei Drüsenfieber 854, 855.
 — im Lungenabsceß 397.
 Streptothrix PERTHES 400.
 Strikturanämien 732.
 Strychnin, Bindung an Serum-eiweiß 359.
 Sulfatbilanz nach Ionenzufuhr 141.
 Sulfate-Einfluß auf den Verdauungstractus 133.
 Sympathicotomie 744.
 Sympathicotoniker 759, 762.
 Sympathicus und Vagus-Antagonismus 758.
 Sympathicus- und Vagus-Regulation des vegetativen Lebens 743.
 Syphilis s. a. Lues 880.
 — makrocytäre Anämie bei 664.
 — und perniziöse Anämie 688.

- Taurocholsäure, Lösung von Fettsäuren in 227.
 Telluragarnährboden für Diphtheriebacillen 523.
 Temperaturresistenz der Diphtheriebacillenkulturen 525.
 Tetanie, Calcium bei 349.
 Theobrominwirkung 34.
 Theophyllin, diuretische Wirkung 33.
 Theophyllinwirkung auf die Kaliumkonzentration im Plasma 74.
 Therapeutische Wirkungen bei Anämie 672.
 Thermische Wirkungen der Bäder 114.
 Thiosulfatprobe in der Nieren-diagnostik 98.
 Thixotropie 319.
 THOMAS-Index als Methode der Nierenfunktionsprüfung 92.
 Thorakoplastik bei gangränösem Lungenabsceß 457.
 Thoraxverletzungen, Abscesse bei 386.
 Thoriumbehandlung bei perniziöser Anämie 739.
 Thrombocytenbefund bei Myelom und Kala-Azar 297.
 Thrombocytenzunahme bei Reticulocenkrise 681.
 Thrombopenie 297.
 Thrombose der Lungenarterien bei Lungenabsceß 405.
 Thymusnucleinsäure 181.
 Thyreoidin bei perniziöser Anämie 739.
 Thyroxinwirkung 746.
 — auf den Darm 249.
 Tierpathogenität des Diphtheriebacillus 524.
 — der diphtheroiden Bacillen 531.
 Titrationsacidität 84.
 Tonsillektomie, Lungenabsceß nach 387, 402.
 Tonsillitis pharyngea 791.
 — phlegmonöse, und Diphtherie 571.
 Torticollis bei Drüsenfieber 844.
 Toxin der Diphtheriebacillen 530, 534.
 Toxine in der Schwangerschaft 372.
 Toxinproduktion des Corynebacterium diphtheriae 524, 534.
 Toxinwirkung der Diphtherieerreger 512.
 Transportfunktion der Blutzellen 301.
 Tracheobronchitis fibrinosa 595.
 Traubenzucker im Organismus 355.
 Traubenzuckerlösung im Serum 320.
 Trennungsmethoden der Albumine und Globuline 289.
 Treponemen in Lungenabscessen 400.
 Triglyceridespaltung im Darm 224.
 Trinkkur 131.
 Trinkversuch 34.
 Tröpfcheninfektion bei Diphtherie 555.
 Trypaflavin bei Lungengangrän 442.
 Trypanblauwirkung auf Nierenformelemente 11.
 Trypsin 227.
 Tryptophanbehandlung der perniziösen Anämie 740.
 Tuberkulose und Drüsenfieber 880.
 — und Lungengangrän 392.
 Tubuli, Funktionsveränderung der 14.
 — Wasser- und Kochsalzausscheidung in den 15.
 Tubulusepithel, resorbierende Eigenschaft des 11.
 Tuschpräparate von Diphtheriebacillen 518.
 Tyrosin und Tryptophan bei Hochdruck 67.
 Übelkeit bei Drüsenfieber 838.
 Ultrafiltration 325, 338.
 Ultraviolettstrahlen bei perniziöser Anämie 740.
 Ultrazentrifuge von SVEDBERG 334.
 Urämie 14, 17, 43, 45, 68.
 — experimentelle 46.
 — Fermente im Blut bei 80.
 Urannephritis 38, 70.
 Ureaindex 56, 57.
 Ureasemethode der Harnstoffbestimmung 48, 63.
 Urethanwirkung auf die Diurese 29.
 Urethritis cruposa 602.
 Urin, s. a. Harn.
 — Diastasegehalt des 78.
 — Fermentgehalt des 78.
 Urinacidität, diagnostischer Wert der 88.
 Urineweiß, Herkunft des 37.
 Urobilin und Urobilinogen im Harn bei Drüsenfieber 840.
 Urobilinogen, Bindung an Bluteiweißkörper 353.
 Urochromogenreaktion in Harn und Blut 65, 68.
 Urogenitaldiphtherie, Klinik 600.
 Uroroseinreaktion 65.
 Urorubin 42.
 Urosektan 89, 94.
 Urotropin bei gangränösem Lungenabsceß 446.
 Urticaria bei Lebertherapie 681.
 Uterus-Operationen, Lungenabsceß nach 390.
 Uvulaödem bei Drüsenfieber 849.
 Vaccinetherapie des gangränösen Lungenabscesses 447.
 Vagotonie 743, 762.
 Vagotoniker 759, 762.
 Vagus, Erregbarkeitszustände des 762.
 — Übererregbarkeit des 759.
 — und Sympathicus-Antagonismus 758.
 Vagusdurchschneidung und Nierenfunktion 19.
 Vagusreiz im Hungerzustand und nach Fütterung 756.
 Vagustonus 743.
 Vegetative Funktionen 743.
 Vegetatives und animalisches Geschehen 747.
 — Nervensystem und Nierenfunktion 19.
 — — und spezifisch-dynamische Wirkung 187.
 — System und seelische Vorgänge 748.
 — — Vielgestaltigkeit der Reizwirkung 744, 773.
 Vehikelfunktion der Blutzellen 301.
 — im Organismus, Notwendigkeit der 367.
 — der Serumweißkörper 273 f.
 Ventraemon und Ventriculin 734.
 Verdauungstrakt bei PFEIFERSchem Drüsenfieber 838.
 Vergiftung, urämische 47.
 Veronalwirkung auf die Diurese 29.
 Virulenz der diphtheroiden Bacillen 531.
 Virulenzbestimmung bei Diphtherie 633.
 Vitamine und Elektrolythaushalt 149.
 Vitaminmangel, Fettresorptionsstörungen bei 257.
 Vivo-Dialyse 319.
 VOLHARD-FAHRSCHE Einteilung der Nierenkrankheiten 17, 18.

- VOLHARDSche Probe** 25, 33, 95.
VOLHARDScher Wasserversuch 32.
VOLHARD-STRAUSSSche Probe 14.
Volumindex bei Anämie 665.
Vordergrundvorgang 753.
Vorernährung, Bedeutung der 166.
Vorhofflimmern bei Diphtherie 614.
Vulva, Diphtherie der 600.
Vuzin bei Lungengangrän 443.
- Wärmemehrung nach Fleisch bei Kindern** 174.
 — durch **Fleischeiweiß** 165.
 — nach **Leberfütterung** 198.
 — nach **Milzeiweißnahrung** 210.
 — nach **Nahrungseiweiß** 156f.
 — nach **Nierenfütterung** 209.
 — **Verhalten der** 164.
Wärmemehrung-Untersuchung nach Nahrungseiweiß, Richtlinien 190.
Wärmepolypnoe 185.
Wärmewirkung 116.
Walrat-Resorption 225.
Wasser und feste Stoffe 19.
 — und **Salzlösungen, osmotische Einflüsse von** 145.
Wasseraufnahme und -ausscheidung 137.
Wasserausscheidung und Entquellung der Niere 15.
- Wasserausscheidung:**
 — bei **Glomerulonephritis** 15.
 — bei **Lebererkrankungen** 22.
 — nach **Pituitrin** 34.
 — **renale und extrarenale** 28.
Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe 26.
Wasserdiurese 19.
Wassergehalt des Blutes und Diurese 25, 26.
Wasserhaushalt 21.
Wasserhaushaltregulierung durch die Bluteiweißkörper 304.
Wasserrückresorption in den Nierenkanälchen 12.
Wasserstoffionenkonzentration im Blut und Ernährung 183.
Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und Nierenausscheidungsschwelle 13.
 — im **Harn** 89.
Wasserversuch 25.
 — als **Herzfunktionsprüfung** 32.
 — **Modifikationen** 32.
 — bei **perniziöser Anämie** 31.
WEBER-FECHNERSches Gesetz 754.
WEISSSches Spektrometer 42.
WERLHOFSche Krankheit, Bluteiweißbild bei 297.
WINDAUS-Methode 267.
Wismut, diuretische Wirkung 33.
- Wismutpräparate, Bindung an Serumeiweißkörper** 363.
WOHLGEMUTHSche Bestimmung des Blutdiastasegehalts 78.
- Xanthoproteinprobe im Blut** 64, 65.
Xanthoproteinreaktion 65.
Xanthoproteinwerte im Serum bei Nierenerkrankungen 65, 66.
Xanthhydrolmethode der Harnstoffbestimmung 48, 49.
Xerosebacillus 530.
- Yatren-Casein-Injektionen bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber** 886.
- Zahnfleischentzündung bei Drüsenfieber** 834.
Zellmessungen bei Anämien 662.
Zirkulationsorgane bei Drüsenfieber 844.
Zirkulationsstörungen, Bäderbehandlung der 154.
Zotten, Pumpfunktion der 229.
Zucker, Bindung an Serumeiweißkörper 353.

Inhalt der Bände 26—42.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	26	733—773
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	28	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	26	1—118
Ascoli, M. (Palermo) und U. Carpi (Mailand). Der gleichzeitig doppel-seitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	28	430—455
Beck, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Behnke, Heinz (Berlin). Der Infekt des Menschen mit <i>Lambia intestinalis</i> , seine Klinik und Therapie	39	175—215
Bennhold, Hermann (Hamburg). Die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper	42	273—375
Bernhardt, Hermann (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes	36	1—55
Bernuth, Fritz von (Jena) Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter	39	69—142
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Blutdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boekelman, A. J. (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens	36	91—125
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	28	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	29	391—518
Bókay, Johann von (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	42	463—634
Boros, J. v. (Budapest). Die Behandlung der Anämien	42	635—740
Bremer, Friedrich Wilhelm (München). Zentralnervensystem und perniziöse Anämie	41	143—201
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	28	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit	34	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	34	583—701
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	34	220—242
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	32	119—214
Carpi, U. s. Ascoli, M. und U. Carpi. Der gleichzeitig doppelseitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Dautrebande, Lucien (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physio-pathologie	40	336—603
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	29	90—151
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	31	373—455

	Band	Seite
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen . . .	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems im Kindesalter	35	98—168
Duken, J. und Runhilt von den Steinen (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	34	457—566
— (Jena). Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter	39	344—577
Ebstein, Erieh (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	33	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	32	531—591
— (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter	36	493—662
Engel, Karl und Tibor Epstein (Budapest). Die Quecksilberdiurese . . .	40	187—261
Epstein, Tibor s. Karl Engel.		
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	34	243—301
Frank, A. (Mannheim). Die Bedeutung der Vitaminlehre, mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde	38	513—739
Freneckell, Georg (Leningrad). Das sogenannte periphere Herz. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes	37	100—183
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	28	580—597
Freund, Walther (Breslau). Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung	40	136—186
Friedjung, Josef K. (Wien). Erziehung und Kinderheilkunde	38	437—466
Fuchs, Hans J. (Berlin). Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr	38	173—271
Gantenberg, Robert (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht	30	325—406
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem . . .	36	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	30	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	29	65—89
Goebel, F. (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	36	126—152
Goldstein, Kurt (Berlin). Über Neuroregulation	42	741—774
Gottschalk, Alfred (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	36	56—90
Gröer, Fr. v. und Fr. Redlich (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	30	506—535
Günther, Hans (Leipzig). Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom	40	40—135
Gutzeit, Kurt (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik	35	1—97
György, P. (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie	36	752—966
Haam, E. s. E. Lauda.		
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	26	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	34	567—582
Harpuder, Karl (Wiesbaden). Ergebnisse der experimentellen Balneologie	42	100—155

	Band	Seite
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	26	207—247
— (Frankfurt a. M.). Die gutartigen Albuminurien	38	44—95
— (Frankfurt a. M.). Das Krankheitsbild der Agranulocytose	41	202—256
Heller, H. (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen	36	663—751
Helmreich, Egon (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter	35	604—637
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters	32	215—266
Hoesslin, H. von (Berlin). Der Herztod. Nach elektrokardiographischen Aufnahmen	39	276—343
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
Homann, Ernst (Erlangen). Lungenkrebs und Lungsarkom	35	206—285
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505
Jacobowitz, Leo (Charlottenburg). Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des Scharlachs	41	113—142
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und Yoshio Aoki (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Kantorowicz, Alfred (Bonn). Grundzüge der Orthodontie	38	467—512
Kartagener, M. (Zürich). Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces	40	262—335
Katz, Georg und Max Leffkowitz (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kinkelin, W. M. s. O. v. Verschuer.		
Kisch, Franz (Marienbad) und Heinrich Schwarz (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
— (Wien und Marienbad). Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie)	38	96—172
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
Koenigsberger, Ernst (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter .	35	169—205
Konjetzny, G. E. (Chemnitz). Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum	37	184—332
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Krasnogorski, N. I. (Leningrad). Bedingte und unbedingte Reflexe im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik	39	613—730
Krasso, Hugo (Wien). Die Lysolvergiftung	39	153—174
Kruchen, C. (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie	36	407—493
Kruse, Friedrich (Halle a. S.). Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen	37	333—464
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Kylin, E. (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis	36	153—240
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110

	Band	Seite
Lauda, E. und A. Luger (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
— E. und E. Haam (Wien). Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel	40	750—813
Lebermann, Ferdinand (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	35	465—518
— (Würzburg). Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung	38	289—436
— (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	42	1—99
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehmann, Walther (Hamburg). Streptokokkenerkrankungen	40	604—749
Lehndorff, H. und H. Mautner (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
— Heinrich und Emil Schwarz (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
Leichtentritt, B. (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter	37	1—99
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354
Luger, Alfred und Ernst Silberstern (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
— A. s. Lauda.		
Mandelstamm, Moritz und Samuel Reinberg (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mark, Robert E. (Köln). Untersuchungen über die Wärmemehring nach Nahrungseiweiß	42	156—212
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Mayerhofer, E. (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929	36	241—271
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Nissen, R. (Berlin). Die Behandlung des kindlichen Empyems	39	143—152
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt	30	1—84
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
— Die Atemstörungen der Frühgeburten	40	1—39
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Pogány, Johann (Budapest). Der Venendruck und seine klinische Bedeutung	41	257—362
Priesel, Richard, und Richard Wagner (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Redlich, Fr. s. Gröer.		
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	27	77—168
Reyher, P. (Berlin). Das Röntgenbild der Thymusdrüse	39	578—612
Rosenstern, J. (Berlin). Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät	41	789—901
Rosenthal, Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142

	Band	Seite
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	32	313—372
— (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren	36	273—324
Ruge, Heinrich (Kiel). Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919—1929),	41	1—112
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	26	351—511
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometric oder dynamische Pulsuntersuchung	27	1—76
Samson, Kurt (Dortmund). Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie)	41	553—788
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung . .	32	425—463
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes . .	28	456—579
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	31	165—372
Schwarz, Emil, s. Lehdorff, Heinrich und Emil Schwarz (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	29	213—390
Serio, F. (Palermo). Der gangränöse Lungenabsceß	42	376—462
Seyderhelm, R. und W. Lampe (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	27	245—306
Shimazono, J. (Tokyo). B-Avitaminosis und Beriberi	39	1—68
Silberstern, Ernst s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Singer, S. (Wien). Die Bronchographie	35	429—464
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung	32	83—118
Snapper, I. und S. van Creveld (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	32	1—45
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus . .	31	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Steinitz, Hermann (Berlin). Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis	39	216—275
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider	33	143—173
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie	26	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde	29	1—64
Tezner, Otto (Wien). Varicellen	41	363—552
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	33	393—406
Vedder, A. (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit)	38	272—354
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	31	35—120
Volhard, Ernst (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen. . .	37	465—501
Wagner, Richard s. Priesel.		
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376

	Band	Seite
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle	28	371—389
Wendt, H. (Breslau). Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen	42	213—272
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913)	26	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	26	577—732
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	28	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	28	638—656
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	32	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.		

II. Sachverzeichnis.

Abdomen , großes, s. Coeliakie.		
Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
— Typhus- und Paratyphusbacillenausscheider s. d.		
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg)	28	580—597
Addison-Biermersche Krankheit , s. Anämie, perniziöse.		
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
— Insulin s. d.		
Adrenalinmydriasis:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Adynamie s. Coeliakie.		
Agglutination s. Blutgruppen.		
Agone:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Agranulocytose , Das Krankheitsbild der —. Adolf Hartwich (Frankfurt a. M.)	41	202—256
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Akrokranio-Dyshämie s. Turmschädel.		
Albuminurien:		
— Die gutartigen — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.)	38	44—95
Alkalireserve:		
— Blutbild s. d.		
Alkalose s. Gaswechsel.		
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186
Alkoholvergiftung , chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergie begriff, Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Aloinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Alternans s. Herzschlag.		
Aminosäuren:		
— Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Ammenernährung s. Natürliche Ernährung.		
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster).	28	47—91
Anämie:		
— Behandlung der — (J. v. Boros, Budapest)	42	635—740
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— perniziöse s. Milzhämolyse.		

	Band	Seite
Anämie:		
— perniziöse, Pathogenese der — (A. Vedder, Amsterdam)	38	272—354
— Zentralnervensystem und perniziöse —. Friedr. Wilh. Bremer (München)	41	143—201
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— experimentelle s. Allergische Erkrankungen.		
Angina und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin) .	35	169—205
Anomalie , singuläre s. Konstitutionsanomalie.		
Anomaliekomplexe in Zusammenhang mit Turmschädel s. d.		
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen s. Blutgruppen.		
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Aorta , Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Apnoe s. Gaswechsel.		
Arrhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Altern und Krankheit s. d.		
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen s. d.		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemferngeräusche beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Atemformen:		
— der Frühgeburten s. d.		
Atemstörungen:		
— der Frühgeburten (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Atemtiefe s. Gaswechsel.		
Atemzentrum:		
— s. Atemstörungen.		
— s. Gaswechsel.		
Atherosklerose , Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Athetose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Atmosphärische Unstetigkeitsschichten und Luftkörperwechsel als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atmung:		
— der Frühgeburten s. d.		
— s. Gaswechsel.		
— nach der Geburt und während des Sterbens s. Atemstörungen.		
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Aufbau des Atemzentrums s. Atemstörungen.		
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Augenheilkunde s. Cholesterinhaushalt.		
Augensymptome s. Encephalitis epidemica.		
Auskultation s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Auslöschphänomen , Die Rolle des — in Theorie und Praxis des Scharlachs. Leo Jacobowitz (Charlottenburg)	41	113—142
Auswurf s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Avitaminosen s. Coeliakie.		
Azidose s. Gaswechsel.		

Babinskisches Phänomen im Kindesalter s. Geburtstrauma.
Bäder s. Gaswechsel.

	Band	Seite
Balneologie:		
— Ergebnisse der experimentellen — (Karl Harpuder, Wiesbaden)	42	100—155
— Thermometrie s. d.		
Bauchhöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Bauchspeicheldrüse s. Grundumsatz.		
B-Avitaminosis und Beriberi (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Benzidinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Beriberi , B-Avitaminosis und — (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Bestrahlung , Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz).	33	333—336
Bewußtsein des Neugeborenen s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Bilirubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66
Bleivergiftung:		
— Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)	35	286—354
Block im Atemzentrum.		
— s. Atemstörungen.		
Blut:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Suspensionsstabilität, s. Senkungsreaktion.		
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg)	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Blutanalyse s. Gaswechsel.		
Blutbestandteile , klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
— Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
— parasymphaticotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Tetanie s. d.		
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe , pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutdruck , Blutholesterinspiegel und s. Cholesterinhaushalt.		
Blutdruckkrankheit s. Hypertension.		
Blutfarbstoffderivate im Stuhl , Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgerinnung:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der —, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche.		
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	266—392

	Band	Seite
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Blutstrom s. Herz.		
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
— s. Coeliakie.		
Blutungen , intrakranielle Neugeborener s. Geburtstrauma.		
— okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	1—45
Blutuntersuchung:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau).	33	85—89
Blutzusammensetzung:		
— s. Quecksilberdiurese.		
— Wirkung der Quecksilberdiuretica auf die.		
Bolus alba:		
— — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Bronchialdrüsenanschwellung , syphilitische, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchialdrüsentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— stenosierende, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	34	457—566
Bronchiektasien im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchitis capillaris im Säuglingsalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchographie (S. Singer, Wien)	35	429—464
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43—44
Brusternährung , indirekte s. Natürliche Ernährung.		
Brusthöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Brustkind s. Natürliche Ernährung.		
Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis (Hermann Steinitz, Berlin)	39	216—275
Calciumtherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Capillarektasien s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Capillaren:		
— Quellungsphysiologie s. d.		
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	30	304—376
— Krebsforschung s. d.		
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
— Tumoren s. d.		
Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Cerebrospinalflüssigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Chemotherapie s. Carcinom.		
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Chirurgie s. Blutkörperchensenkung.		
Chloroform , interne Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		

	Band	Seite
Cholesterin:		
— pharmakologische Bedeutung s. Cholesterinhaushalt.		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterinspiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinurie s. Cholesterinhaushalt.		
Choleval:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Chorea s. Extrapyramidales motorisches System.		
Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Cyanose s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Darm:		
— Fettresorption aus dem — und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	42	213—272
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Dekompensation s. Gaswechsel.		
Delirium tremens s. Cholesterinhaushalt.		
Dentale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Desensibilisierung:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200
Diabetes s. a. Zuckerkrankheit.		
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petré, Lund [Schweden])	28	92—210
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Cholesterinhaushalt s. d.		
— — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— — Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	32	267—312
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
Diät s. Coeliakie.		
Diathermiebehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Diathese , allergische, s. Allergische Erkrankungen.		
Dicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Diphtherie:		
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	42	463—634
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
Dreitagesfiebersantheim , kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingforschung.		
Drüsenfieber (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien)	42	775—888
Duodenalsaft , Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Duodenalsondierung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Duodenum , Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und — (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	26	733—773
Dyskranio-Dysopie s. Turmschädel.		
Dyskranio-Dysphalgie s. Turmschädel.		
Dysplasia osteoneuro-endocrina s. Turmschädel.		
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		

	Band	Seite
Eigenbluttherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Eisenablagerung s. Milz.		
Eisenausscheidung s. Milz.		
Eisengehalt s. Milz.		
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Die Beziehungen der Milz zum — (E. Lauda und E. Haam, Wien)	40	750
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Elektrokardiographie s. Dextrokardie.		
Empfänglichkeit:		
— Durchseuchungsproblem s. d.		
Emphysem, mediastinales, im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Empyem, Die Behandlung des kindlichen — (R. Nissen, Berlin) . . .	39	143—152
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	34	342—456
Encephalitis im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
Encephalogramme, Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Encephalographie, s. a. Liquordiagnostik.		
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
Endocarditis lenta s. Streptokokkenerkrankungen.		
Endokrine Drüsen:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191—192
Endothorakale raumverdrängende Gebilde s. Röntgendiagnostik.		
Enterale Infekte s. Coeliakie.		
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . .	33	47—54
Entzündungssödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
Epituberkulöse Infiltration der kindlichen Lunge s. Röntgendiagnostik.		
Erblichkeit des Turmschädels s. d.		
Erbrechen s. Encephalitis epidemica.		
Ergosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	243
— s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörung s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, Acidoseproblem bei s. Acidoseproblem.		
Ersatzkohlenhydrate, Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
Erysipel s. Streptokokkenerkrankungen.		
Erythrocyten:		
— Milzhämolyse s. d.		
— Senkungsgeschwindigkeit s. Senkungsreaktion.		
Erythrocytenresistenz, osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	27	506—545
Erythrophagocytose in der Milz s. Milzhämolyse.		
Erziehung:		
— s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— und Kinderheilkunde (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Exsiccoseproblem (Erwin Schiff, Berlin)	35	519—603
Extrapyramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	26	351—511
Extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Extrasystolen s. Herzschlag.		

	Band	Seite
Facies coeliaca s. Coeliakie.		
Faeces (s. auch Stuhl):		
— Blutungen, okkulte s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Pufferung der — s. Wasserstoffionenkonzentration	40	296
Farbreaktionen des Cholesterins s. Cholesterinhaushalt.		
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	34	567—582
Fettleibigkeit , Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin)	36	1—55
Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	42	213—272
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Fieber:		
— Bronchiectasie im Kindesalter s. d.		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Fieber s. Grundumsatz.		
Fieberlehre s. Thermometrie.		
Finger s. Trommelschlegelfinger.		
Flimmern des Herzens s. Herzschlag.		
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Fokale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Formaldehydpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Fremdkörper s. Luftwege.		
Fremdkörperpneumonie im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Früchte , unreife s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Frühgeburten:		
— Atemstörungen der — (Albrecht Peiper-Berlin)	40	1—39
Frühsterblichkeit:		
— s. Atemstörungen.		
Gähnen bei Frühgeburten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Galle:		
— Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—186
Gallensteinleiden:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Gallensteinpathogenese problem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gallentreibende Mittel , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Gallenwegserkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Gangränöser Lungenabsceß , s. Lungenabsceß.		
Gasanalyse s. Gaswechsel.		
Gasaustausch s. Gaswechsel.		
Gastroskopie:		
— im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97

	Band	Seite
Gaswechsel, Der — in den Lungen und in den Geweben (L. Dautrebande-Brüssel)	40	336
— s. Insulin.		
Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Gauchersche Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtshilfe s. Blutkörperchensenkung.		
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— und Turmschädel s. d.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gedächtnis s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gefäße:		
— Coeliakie s. d.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Gehirn:		
— Geburtstrauma s. d.		
— Sklerosen des kindlichen s. Geburtstrauma.		
— Ventrikel, encéphalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	533—534
Gehörsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gelbsucht, Zehn Jahre — in der Marine (1919—1929). Heinrich Ruge (Kiel)	41	1—112
Gelenktuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Genitaleareinom des Weibes s. Blutkörperchensenkung.		
Genitalorgane:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geruchssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschmackssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschwülste:		
— bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Geschwürsbildung , Die entzündliche Grundlage der typischen — im Magen und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Gesichtssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gewebe s. Gaswechsel.		
Gewebeexplantate:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gewichtskatastrophen s. Coeliakie.		
Ghonscher Herd:		
— — Röntgendiagnostik s. d.		
Gicht:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Glomerulonephritis , Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden)	36	153—240
Gonorrhöe:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Granulom, malignes s. Lymphogranulomatose.		
Gravidität:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Grundumsatz:		
— s. a. Fettleibigkeit, Fettsucht, Gaswechselbestimmungen, Hyperthyreosen.		
— und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637

	Band	Seite
Guajakprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Gynäkologie s. Blutkörperchensenkung.		
Hämateinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Hämoglobinaufbau s. Milz.		
Hämoglobinresistenz nach Splenektomie s. Milzhämolyse.		
Hämolyse:		
— Milzhämolyse s. d.		
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Hämoptoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten s. Blutkörperchensenkung.		
Hängelippe, angeborene s. Geburtstrauma.		
Harn:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Harnuntersuchung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Haut:		
— Cholesterinausscheidung durch die s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesteringehalt s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautallergie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hautfette, Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Hautkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Hauttemperatur s. Thermometrie.		
Heilquellen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heilstättenbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.		
Hemispasmus, angeborener der Unterlippe s. Geburtstrauma.		
Heredität:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— der Blutgruppenmerkmale s. Blutgruppen.		
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	30	377—505
„Herterbauch“ s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— -Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	41—42
— Das sogenannte periphere —. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes (Georg Frenckell, Leningrad)	37	100—183
Herzarrhythmie s. a. Herzschlag.		
Herzflimmern s. Herzschlag.		
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
— Radiologische Untersuchungen über die — im Kindesalter (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142

	Band	Seite
Herzhypertrophie, dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzmassage, direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	33	393—406
Herzschlag, unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	29	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck)	26	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	27	169—244
Herztod, nach elektrokardiographischen Aufnahmen (H. von Hoesslin, Berlin)	39	276—343
Heufieber:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hexal:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hilusdrüsen, Verkäsung intrapulmonaler s. Röntgendiagnostik.		
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Hoden s. Genitalorgane.		
Hodgkinsche Krankheit s. Lymphogranulomatose.		
Hormonal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261
Hunger s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Husten s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hydrocephalus:		
— Geburtstrauma s. d.		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	351—354
— internus, Encephalographie s. d.		
Hyperbilirubinämie, Über die hämatogene — und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Hypercholesterinämie:		
— diabetische s. Cholesterinhaushalt.		
— Nebennieren und s. Cholesterinhaushalt.		
— nephrotische, Genese der s. Cholesterinhaushalt.		
Hyperglykämien, Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entleberten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapiramidales motorisches System.		
Hyperpnoe s. Gaswechsel.		
Hypertension:		
— Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg)	35	255—285
Hyperthyreosen, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster, i. W.)	36	325—406
Hypophyse s. Grundumsatz.		
Hypotonie, s. Tiefdruck, arterieller.		
Idioten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Ikterus:		
— s. a. Gelbsucht.		
— hämolytischer; Blutkörperchensenkung s. d.		
— — s. Milzhämolyse.		
— Neugeborene s. Geburtstrauma.		
— Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen — der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Immobilisation s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Indizien, metrische:		
— des Turmschädels s. d.		
Infantilismus, Herters intestinaler s. Coeliakie.		
— pankreatischer s. Coeliakie.		
Infektion, Die rheumatische — im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99

	Band	Seite
Infektion, dentale fokale s. Streptokokkenerkrankungen.		
Infektionen:		
— Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
— Leukocyten s. d.		
— Milz und s. Milzhämolyse.		
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Infektionsabwehr:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der — (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— chronische; Blutkörperchensenkung s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Innere Sekretion:		
— -- Blutkörperchensenkung s. d.		
Innersekretorische Organe, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44—47
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	31	121—164
Insulinbehandlung des Diabetes mellitus s. Diabetes mellitus.		
Intelligenz s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Ischias:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Isoagglutination s. Blutgruppen.		
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Kalkgicht, s. Calcinosis universalis.		
Kalomeldiurese s. Quecksilberdiurese.		
Kardiovaskuläres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kernigsches Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund, infantiler s. Geburtstrauma.		
Keuchhustenlunge s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— s. Röntgendiagnostik.		
Kinderheilkunde:		
— Erziehung und — (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Kinderlähmung s. Poliomyelitis acuta.		
Kindertuberkulose, Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infek- tionen (F. Goebel, Halle)	36	126—152
Kindesalter:		
— Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
— Bedingte und unbedingte Reflexe im — und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730
— Cerebrale Krankheiten des — in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		
— Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems (L. Doxiades)	35	98—168
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im — (J. Duken, Jena)	39	344—577

	Band	Seite
Kindesalter:		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
— Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Kleinhirn s. Geburtstrauma.		
Klimakterium:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Tätigkeit, Milz und s. Milzhämolyse.		
Knochensystem s. Coeliakie.		
Knochentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knorpel:		
— Rippenknorpel s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kohlenhydrate s. a. Ersatzkohlenhydrate und Zuckerkrankheit.		
Kohlenhydratstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
Kohlensäure s. Gaswechsel.		
Kompensation s. Gaswechsel.		
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)		
	33	138—139
Konstitution:		
— Coeliakie s. d.		
— Herzgröße s. d.		
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Konstitutionsanomalie:		
— Turmschädel als — (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Kopfschmerz:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Koprosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121
Krebs:		
— Carcinom s. d.		
— Tumoren s. d.		
Krebsentwicklung s. Altern und Krankheit.		
Krebsforschung, experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislauf:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Herzmassage s. d.		
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Laktagoga s. Natürliche Ernährung.		
Lambliia intestinalis, Der Infekt des Menschen mit — —. Seine Klinik und Therapie (Heinz Behnke, Berlin)	39	175—215
Leber:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33

	Band	Seite
Lebererkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Leberexstirpation , Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberextrakt:		
— therapeutisch wirksamer, s. Anämie, perniziöse.		
Leberfunktion s. Encephalitis epidemica.		
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Lepra:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Leukoeyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
— s. Encephalitis epidemica.		
Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie) Kurt Samson (Dortmund)	41	553—788
Littlesche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Luftwege:		
— Fremdkörper beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Lunge s. Gaswechsel.		
Lungen:		
— Miliartuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabsceß , Der gangränöse — (F. Serio, Palermo)	42	376—462
Lungenabszesse im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenerkrankungen , Röntgendiagnostik der kindlichen (Egon Rach, Wien)	32	464—530
Lungengangrän im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenkrebs und Lungsarkom (Ernst Homann, Erlangen)	35	206—285
Lungentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären — im Kindesalter (J. Duken, Jena)	39	344—577
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) .	33	19—24
Lymphogranulomatose:		
— (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Lysolvergiftung (Hugo Krasso, Wien)	39	153—174
Magen s. Coeliakie.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im — und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Magencarcinom:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Magendarmtrakt , Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428

	Band	Seite
Magendiagnostik , Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Magenkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Magenuntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Malachitgrünprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Marasmus senilis s. Altern und Krankheit.		
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Masernprophylaxe , gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröber und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Massage:		
— Herz- s. d.		
Mastdarm:		
— Thermometrie s. d.		
Maximalthermometer s. Thermometrie.		
Mediastinaltumoren im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinitis inferior beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinum:		
— Emphysem s. d.		
Medulla oblongata s. Geburtstrauma.		
Meningitis:		
— epidemica s. Encephalographie.		
— purulenta s. Encephalographie.		
— tuberculosa s. Encephalographie.		
Menthol:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Mienenspiel des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Migräne:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Mikrocephalie s. Geburtstrauma.		
Milchfehler s. Natürliche Ernährung.		
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Miliartuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Milz:		
— Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel (E. Lauda — E. Haam, Wien)	40	750
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Infektionen und s. Milzhämolyse.		
— Lipoidzellenhyperplasie, diabetische, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Milzhämolyse, Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolyse s. Milzhämolyse.		
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188
Mißbildungen des Gehirns s. Geburtstrauma.		
Mißgeburten , großhirnlose s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Monocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Morbus Biermer , Milz als hämolytisches Organ bei s. Milzhämolyse.		

	Band	Seite
Morphinismus:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Mundschleimhaut s. Coeliakie.		
Muskelaktion:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der — und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelglykogen, Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . .	33	90—93
Muskeltonus s. Encephalitis epidemica.		
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
Myatonia congenita s. Geburtstrauma.		
Myorhythmische Zuckungen s. Extrapiramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungseiweiß, Wärmemehrung nach — (Robert E. Mark, Köln) . .	42	156—212
Nahrungsmittelidiosynkrasien s. Allergische Erkrankungen.		
Nahrungswirkung, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Natrium bicarbonicum:		
— — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Natürliche Ernährung:		
— Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung (W. Freund, Breslau)	40	136
Nebennieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Neosalvarsan:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Nephritis:		
— s. a. Glomerulonephritis.		
— chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	26	207—247
Nephritiden, Blutcholesteringehalt bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nephrosen, Blutcholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Neptal s. Quecksilberdiurese.		
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	207—210
— vegetatives s. Encephalitis epidemica.		
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Neugeborene:		
— Geburtstrauma s. d.; s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— Die hämatogene Hyperbilirubinämie und der hämato-hepatogene Ikterus der — (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Neurologie s. Blutkörperchensenkung.		
Neuropathie s. Coeliakie.		
Neuro- und Psychopathie s. Geburtstrauma.		
Nieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	33—41
Nierenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
— Ödementstehung s. d.		

	Band	Seite
Nierenfunktionsprüfungen (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	35	465—518
— — — — —	42	1—99
Nierensklerosen , Cholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Novasurol s. Quecksilberdiurese.		
Novurit s. Quecksilberdiurese.		
Ödem:		
— Coeliakie s. d.		
— Quinckesches s. Allergische Erkrankungen.		
Ödementstehung , Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	30	1—84
Ösophagogramm des normalen Herzens (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
Olivenöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Orthodontie:		
— Grundzüge der — (Alfred Kantorowicz, Bonn).	38	467—512
Osteoporose s. Coeliakie.		
Ovarien s. Genitalorgane.		
Ovokal , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Pädiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Pankreas s. Coeliakie.		
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	33	96—100
Pankreasfunktionsprüfung , Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	32	83—118
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes s. Cholesterinhaushalt.		
Paralysis agitans s. Extrapyramidales motorisches System.		
Parathyreoidin s. Insulin.		
Paratyphusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . .	33	143—173
Parenterale Infekte s. Coeliakie.		
Parkinsonismus s. Encephalitis epidemica.		
Peribronchitis , schwielige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Perkussion s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Perniziöse Anämie , s. Anämie.		
Pfefferminzöl:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Phenolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Phthisis praecox beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—260
Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Pituitrin s. Insulin.		
Pleura:		
— Verwachsung und Schrumpfung der s. Röntgendiagnostik	32	481—485
Pleurale Ergüsse bei Kindern s. Röntgendiagnostik.		
Pleuritis:		
— adhaesiva beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
— Schwartenbildung beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta , epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm) 26	248—350	

	Band	Seite
Polyarthritis rheumatica s. Streptokokkenerkrankungen.		
Polycythämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Porencephalie s. Geburtstrauma.		
Prothrombin:		
— Die Rolle des — bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Pseudoascites s. Coeliakie.		
Pseudobulbärparalyse , infantile s. Geburtstrauma.		
Pseudohypogalaktie s. Natürliche Ernährung.		
Pseudosklerose s. Extrapiramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie , Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Pubertät , Über die körperliche Entwicklung in der — (J. Rosenstern, Berlin)	41	789—901
Puerperalinfektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Pufferung:		
— s. Gaswechsel.		
— der Facces s. Wasserstoffionenkonzentration	40	296
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Pyramidonprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Quecksilberdiurese (K. Engel und T. Epstein, Budapest)	40	187
Quecksilberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184—185
Quellungsödeme s. Ödementstehung.		
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Quotient , respiratorischer s. Gaswechsel.		
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	28	264—370
— und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— Thorax s. d.		
Rassenkonstitution , Beziehungen des Turmschädels (s. d.) zur —		
Reflexe:		
— Bedingte und unbedingte — im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Hirntätigkeit des Säuglings s. d.		
Regulation:		
— der Atmung s. Gaswechsel.		
— der Wasserstoffionenkonzentration s. d. und s. Gaswechsel.		
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient , Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	93—95
Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	26	1—118
Rheumatische Infektion im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
Rheumatismus s. Streptokokkenerkrankungen.		
Rhodaminreaktion:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Rippenknickung , skorbutische beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Rippenknorpel , Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Rippenkrümmung , abnorme im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Röntgenbehandlung:		
— Asthma bronchiale s. d.		
— Lymphgranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62

	Band	Seite
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	32	464—530
— Lymphogranulomatose s. d.		
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	10—12
Röntgenstrahlenwirkungen:		
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgentherapie, Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
Röntgenuntersuchung:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Duodenum s. Zwölffingerdarm.		
— Herzgröße s. d.		
Salicylsäure:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Salmiakacidose, Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salvarsan, s. a. Gelbsucht und Syphilis.		
Salyrgan s. Quecksilber.		
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanoerysinserum Möllgaard, Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Satellitesystolen s. Herzschlag.		
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
— Schwindsucht s. d.		
Säuglingsalter, Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen im s. Acidoseproblem.		
Säuglingsfaeces:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukozyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
— s. Gaswechsel.		
Sauerstoffbedarf s. Gaswechsel.		
Sauerstoffspannung s. Gaswechsel.		
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des — (Leo Jacobowitz, Charlottenburg)	41	113—142
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Schicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Schilddrüse, s. a. Hyperthyreose und Hypothyreosen.		
Schilddrüsenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hans Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—364
Schlaf s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schlagvolumen des Herzens s. Herzschlagvolumen.		
Schmerzsinns s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		

	Band	Seite
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Schwachsinnszustände s. Geburtstrauma.		
Schwartenbildung , pleuropulmonale beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Schwindsucht , galoppierende des Säuglings s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsabszesse , Trachealstenose bei hochsitzenden s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsreaktion s. Blutkörperchensenkung; s. Tuberkulose.		
Serodiagnose der Syphilis s. Flockungsreaktionen.		
Serologische Reaktion s. Coeliakie.		
Serumeiweißkörper . Die Vehikelfunktion der — (Hermann Bennhold, Hamburg)	42	273—375
Serumphylaxe s. Masern.		
Seuchen:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Silberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Singultus s. Encephalitis epidemica.		
Situs viscerum inversus s. Dextrokardie.		
Skorbut:		
— Coeliakie s. d.		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	26	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	288—370
— Rippen s. d.		
Skrofulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	27	1—76
Spirohäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
— Encephalitis epidemica s. d.		
Spitzentuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Splenektomie:		
— Milzhämolyse s. d.		
— s. Milz.		
Splenohepatomegalie , lipoidzellige, vom Typus Niemann und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
Sputum s. Auswurf.		
„ Stäupchen “ s. Geburtstrauma.		
Stauungsödeme s. Ödementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		
Stillfähigkeit s. Natürliche Ernährung.		
Stillverbot s. Natürliche Ernährung.		
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Eisenstoffwechsel s. d.		
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
— Kreatin- s. d.		
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) .	33	102—121
Strahlen s. Bestrahlung.		
Streptokokkenkrankungen (W. Lehmann, Hamburg)	40	604
Stridor:		
— cerebraler s. Geburtstrauma.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— thymicus infantum s. Röntgendiagnostik.		
Struma substernalis , Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl , Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Stuhluntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Syphilis:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		

	Band	Seite
Syphilis:		
— Zusammenhänge der Gelbsucht mit — und Salvarsan. Heinrich Ruge (Niel)	41	1—112
Syphilis congenita , klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	307—370
Syngomyelie s. Geburtstrauma.		
Tachykardie, paroxysmale s. Herzschlag.		
Tastsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Teilstillung s. Natürliche Ernährung.		
Temperatur s. Coeliakie.		
Temperaturmessungen , vergleichende s. Thermometrie.		
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189—190
Tetanie , Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— s. Coeliakie.		
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	31	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	249—253
Tetanus neonatorum , „imitierter“ s. Geburtstrauma.		
Thermometrie , Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	33	407—503
Thorax:		
— asthenicus s. Röntgendiagnostik.		
— pyriformis s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxenge , rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxweichheit , rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thymolkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus- scheider.		
Thymolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Thymolpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Thymusdrüse , Das Röntgenbild der — (P. Reyher, Berlin)	39	578—612
Thymushyperplasie , Trachealstenose durch s. Röntgendiagnostik.		
Thyroxin s. Insulin.		
Tiefdruck, arterieller:		
— (Hypotonie) (Franz Kisch, Wien und Marienbad)	38	96—172
Tiefdruckpneumothorax:		
— gleichzeitig doppelseitiger künstlicher — (M. Ascoli, Palermo und U. Carpi, Mailand)	38	1—43
Tierkohle:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Toluylendiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapiramidales motorisches System.		
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261—262
Trachealstenose:		
— Röntgendiagnostik s. d.		
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Traubenzuckerwirkung , Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	89—90
Trismus s. Encephalitis epidemica.		
Trommelschlegelfinger s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Tuberkulinkuren:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Tuberkulose:		
— s. a. Kindertuberkulose.		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm)	26	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390

	Band	Seite
Tumoren:		
— Grundumsatz s. d.		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	27	365—422
Turmschädel:		
— als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Typhus abdominalis, Cholesterinhaushalt s. d.		
Typhusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	33	143—173
Typhusschutzimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Überernährungstherapie s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Unregelmäßigkeit, ständige, der Atmung s. Atemstörungen.		
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233
Urologie s. Blutkörperchensenkung.		
Urotropin:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Vaccineprophylaxe nach Sindoni s. Masern.		
Varicellen. Otto Tezner (Wien)	41	363—552
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Venendruck, Der — und seine klinische Bedeutung (Johann Pogány, Budapest)	41	257—362
Verdaungsinsuffizienz, Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdaungsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingsforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vitaminlehre:		
— Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde (A. Frank, Mannheim)	38	513—739
Vorhofslimmern s. Herzschlag.		
Wachstum:		
— Coeliakie s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß (Robert E. Mark, Köln)	42	156—212
Wärme- und Kältesinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Wärmerregulation, chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau)	33	123—125
Wasserausscheidung, Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Wasserhaushalt s. Coeliakie.		
Wasserstoffionenkonzentration:		
— Die — und die Pufferung der Faeces (M. Kartagener, Zürich)	40	262
Wasserstoffwechsel s. Diabetes mellitus.		
Wasserversuch:		
— Klinische Bedeutung des — (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	38	289—436
Westphal-Strümpells Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Widalsche Krise:		
— — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221

	Band	Seite
Wilsonsche Krankheit s. Extrapyramidales motorisches System.		
Witterung s. Durchseuchungsproblem.		
Wochenbett:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Xerophthalmie s. Coeliakie.		
Yatren, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Zentralnervensystem:		
— Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
— traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Untersuchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— und perniziöse Anämie (Friedr. Wilh. Bremer, München)	41	143—201
Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.)	34	243—301
Zivilisationsseuchen, Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Zuckerkrankheit:		
— Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
— im Kindesalter s. Diabetes mellitus.		
Zunge s. Coeliakie.		
Zwerchfell:		
— Hochdrängung des, beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Zwillingsforschung, vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	31	35—120
Zwölffingerdarm, Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen)	29	1—64